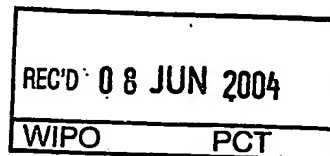


**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 103 36 183.9

Anmeldetag: 7. August 2003

Anmelder/Inhaber: Bayer Aktiengesellschaft, 51373 Leverkusen/DE

Bezeichnung: 6-Cyclylmethyl- und 6-Alkylmethyl-substituierte
Pyrazolopyrimidine

Priorität: 9. Mai 2003 DE 103 20 784.8

IPC: C 07 D, A 61 K

**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der
ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.**

München, den 12. Februar 2004
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

6-Cyclylmethyl- und 6-Alkylmethyl-substituierte Pyrazolopyrimidine

Die Erfindung betrifft neue 6-Cyclylmethyl- und 6-Alkylmethyl-substituierte Pyrazolopyrimidine, Verfahren zu ihrer Herstellung, und ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Verbesserung von Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lern- und/oder Gedächtnisleistung.

Inhibition von Phosphodiesterasen moduliert die Spiegel der zyklischen Nukleotide 5'-3' zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP) bzw. 5'-3' zyklisches Guanosinmonophosphat (cGMP). Diese zyklischen Nukleotide (cAMP und cGMP) sind wichtige second messenger und spielen daher eine zentrale Rolle in den zellulären Signaltransduktionskaskaden. Beide aktivieren unter anderem, aber nicht ausschließlich, jeweils wieder Proteinkinasen. Die von cAMP aktivierte Proteinkinase wird Proteinkinase A (PKA) genannt, die von cGMP aktivierte Proteinkinase wird Proteinkinase G (PKG) genannt. Aktivierte PKA bzw. PKG können wiederum eine Reihe zellulärer Effektorproteine phosphorylieren (z.B. Ionenkanäle, G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, Strukturproteine). Auf diese Weise können die second messengers cAMP und cGMP die unterschiedlichsten physiologischen Vorgänge in den verschiedensten Organen kontrollieren. Die zyklischen Nukleotide können aber auch direkt auf Effektormoleküle wirken. So ist z.B. bekannt, dass cGMP direkt auf Ionenkanäle wirken kann und hiermit die zelluläre Ionenkonzentration beeinflussen kann (Übersicht in: Wei et al., *Prog. Neurobiol.*, 1998, 56: 37-64). Ein Kontrollmechanismus, um die Aktivität von cAMP und cGMP und damit diese physiologischen Vorgänge wiederum zu steuern, sind die Phosphodiesterasen (PDE). PDEs hydrolysieren die zyklischen Monophosphate zu den inaktiven Monophosphaten AMP und GMP. Es sind mittlerweile mindestens 21 PDE-Gene beschrieben (*Exp. Opin. Investig. Drugs* 2000, 9, 1354-3784). Diese 21 PDE-Gene lassen sich aufgrund ihrer Sequenzhomologie in 11 PDE-Familien einteilen (Nomenklatur-Vorschlag siehe <http://depts.washington.edu/pde/Nomenclature.html>). Einzelne PDE-Gene innerhalb einer Familie werden durch Buchstaben unterschieden (z.B. PDE1A und

PDE1B). Falls noch unterschiedliche Splice-Varianten innerhalb eines Genes vorkommen, wird dies dann durch eine zusätzliche Nummerierung nach dem Buchstaben angegeben (z.B. PDE1A1).

5 Die humane PDE9A wurde 1998 kloniert und sequenziert. Die Aminosäurenidentität zu anderen PDEs liegt bei maximal 34 % (PDE8A) und minimal 28 % (PDE5A). Mit einer Michaelis-Menten-Konstante (Km-Wert) von 170 nM ist PDE9A hochaffin für cGMP. Darüber hinaus ist PDE9A selektiv für cGMP (Km-Wert für cAMP =
10 230 µM). PDE9A weist keine cGMP-Bindungsdomäne auf, die auf eine allosterische Enzymregulation durch cGMP schließen ließe. In einer Western Blot-Analyse wurde gezeigt, dass die PDE9A im Mensch unter anderem in Hoden, Gehirn, Dünndarm, Skelettmuskulatur, Herz, Lunge, Thymus und Milz exprimiert wird. Die höchste Expression wurde in Gehirn, Dünndarm, Herz und Milz gefunden (Fisher et al., *J. Biol. Chem.*, 1998, 273 (25): 15559-15564). Das Gen für die humane PDE9A liegt
15 auf Chromosom 21q22.3 und enthält 21 Exons. Bislang wurden 4 alternative Spleißvarianten der PDE9A identifiziert (Guipponi et al., *Hum. Genet.*, 1998, 103: 386-392). Klassische PDE-Inhibitoren hemmen die humane PDE9A nicht. So zeigen IBMX, Dipyridamole, SKF94120, Rolipram und Vinpocetin in Konzentrationen bis 100 µM keine Inhibition am isolierten Enzym. Für Zaprinast wurde ein IC₅₀-Wert von 35 µM nachgewiesen (Fisher et al., *J. Biol. Chem.*, 1998, 273 (25): 15559-15564).

Die Maus-PDE9A wurde 1998 von Soderling et al. (*J. Biol. Chem.*, 1998, 273 (19): 15553-15558) kloniert und sequenziert. Diese ist wie die humane Form hochaffin für
25 cGMP mit einem Km von 70 nM. In der Maus wurde eine besonders hohe Expression in der Niere, Gehirn, Lunge und Herz gefunden. Auch die Maus-PDE9A wird von IBMX in Konzentrationen unter 200 µM nicht gehemmt; der IC₅₀-Wert für Zaprinast liegt bei 29 µM (Soderling et al., *J. Biol. Chem.*, 1998, 273 (19): 15553-15558). Im Rattengehirn wurde gezeigt, dass PDE9A in einigen Hirnregionen
30 stark exprimiert wird. Dazu zählen der Bulbus olfactorius, Hippocampus, Cortex, Basalganglien und basales Vorderhirn (Andreeva et al., *J. Neurosci.*, 2001, 21 (22):

9068-9076). Insbesondere Hippocampus, Cortex und basales Vorderhirn spielen eine wichtige Rolle bei Lern- und Gedächtnisvorgängen.

5 Wie oben bereits erwähnt, zeichnet sich PDE9A durch eine besonders hohe Affinität für cGMP aus. Deshalb ist PDE9A im Gegensatz zu PDE2A ($K_m = 10 \mu M$; Martins et al., *J. Biol. Chem.*, 1982, 257: 1973-1979), PDE5A ($K_m = 4 \mu M$; Francis et al., *J. Biol. Chem.*, 1980, 255: 620-626), PDE6A ($K_m = 17 \mu M$; Gillespie and Beavo, *J. Biol. Chem.*, 1988, 263 (17): 8133-8141) und PDE11A ($K_m = 0.52 \mu M$; Fawcett et al., *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 2000, 97 (7): 3702-3707) schon bei niedrigen physiologischen Konzentrationen aktiv. Im Gegensatz zu PDE2A (Murashima et al., *Biochemistry*, 1990, 29: 5285-5292) wird die katalytische Aktivität von PDE9A nicht durch cGMP gesteigert, da es keine GAF-Domäne (cGMP-Bindedomäne, über die die PDE-Aktivität allosterisch gesteigert wird) aufweist (Beavo et al., *Current Opinion in Cell Biology*, 2000, 12: 174-179). PDE9A-Inhibitoren können deshalb zu
10
15 einer Erhöhung der basalen cGMP-Konzentration führen.

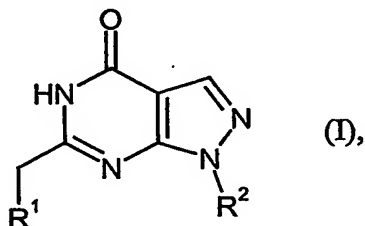
Die WO 98/40384 offenbart Pyrazolopyrimidine, die sich als PDE1-, 2- und 5-Inhibitoren auszeichnen und für die Behandlung von kardiovaskularen und cerebrovascularen Erkrankungen sowie Erkrankungen des Urogenitalbereiches eingesetzt werden können.
20

In CH 396 924, CH 396 925, CH 396 926, CH 396 927, DE 1 147 234, DE 1 149 013, GB 937,726 werden Pyrazolopyrimidine mit coronarerweiternder Wirkung beschrieben, die zur Behandlung von Durchblutungsstörungen des Herzmuskels eingesetzt werden können.
25

In US 3,732,225 werden Pyrazolopyrimidine beschrieben, die eine entzündungshemmende und Blutzucker-senkende Wirkung haben.

In DE 2 408 906 werden Styrolpyrazolopyrimidine beschrieben, die als antimikrobielle und entzündungshemmende Mittel für die Behandlung von beispielsweise Ödem eingesetzt werden können.

5 Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel



in welcher

10 R¹ C₁-C₈-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl oder C₃-C₈-Cycloalkyl,
wobei C₁-C₈-Alkyl gegebenenfalls mit Oxo substituiert ist, und
wobei C₁-C₈-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl und C₃-C₈-Cycloalkyl ge-
gebenenfalls mit bis zu 3 Resten unabhängig voneinander ausgewählt aus der
Gruppe C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Hydroxycarbonyl, Cyano, Amino, Nitro,
15 Hydroxy, C₁-C₆-Alkylamino, Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C₆-
C₁₀-Arylcarbonylamino, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino, C₁-C₆-Alkylamino-
carbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, C₆-C₁₀-Arylaminocarbonyl, Heteroaryl-
aminocarbonyl, Heteroarylcarbonylamino, C₁-C₆-Alkylsulfonylamino, C₁-C₆-
Alkylsulfonyl, C₁-C₆-Alkylthio substituiert sind,

20

wobei

25

C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylamino, C₆-C₁₀-Arylcarbonylamino,
C₁-C₆-Alkylcarbonylamino, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl, C₁-C₆-Alk-
oxycarbonyl, C₆-C₁₀-Arylaminocarbonyl, Heteroarylaminocarbonyl,
Heteroarylcarbonylamino, C₁-C₆-Alkylsulfonylamino, C₁-C₆-Alkyl-
sulfonyl und C₁-C₆-Alkylthio gegebenenfalls mit ein bis drei Resten
unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Cyano,

Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Hydroxycarbonyl und einer Gruppe der Formel $-NR^3R^4$,

wobei

5

R^3 und R^4 unabhängig voneinander Wasserstoff oder C_1 - C_6 -Alkyl,

oder

10

R^3 und R^4 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, 5- bis 8-gliedriges Heterocyclyl bedeuten,

substituiert sind,

15

R^2 Phenyl oder Heteroaryl, wobei Phenyl mit 1 bis 3 Resten und Heteroaryl gegebenenfalls mit 1 bis 3 Resten jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, Hydroxycarbonyl, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Amino, Nitro, Hydroxy, C_1 - C_6 -Alkylamino, Halogen, C_6 - C_{10} -Arylcarbonylamino, C_1 - C_6 -Alkylcarbonylamino, C_1 - C_6 -Alkylaminocarbonyl, C_1 - C_6 -Alkoxycarbonyl, C_6 - C_{10} -Arylaminocarbonyl, Heteroarylaminocarbonyl, Heteroarylcarbonylamino, C_1 - C_6 -Alkylsulfonylamino, C_1 - C_6 -Alkylsulfonyl, C_1 - C_6 -Alkylthio substituiert sind,

20

wobei C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, C_1 - C_6 -Alkylamino, C_6 - C_{10} -Arylcarbonylamino, C_1 - C_6 -Alkylcarbonylamino, C_1 - C_6 -Alkylaminocarbonyl, C_1 - C_6 -Alkoxycarbonyl, C_6 - C_{10} -Arylaminocarbonyl, Heteroarylaminocarbonyl, Heteroarylcarbonylamino, C_1 - C_6 -Alkylsulfonylamino, C_1 - C_6 -Alkylsulfonyl und C_1 - C_6 -Alkylthio gegebenenfalls mit ein bis drei Resten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Cyano, Halogen, Trifluormethyl,

25

30

Trifluormethoxy, Hydroxycarbonyl und einer Gruppe der Formel —



wobei

R^3 und R^4 die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

substituiert sind,

10 bedeuten, sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze.

Erfindungsgemäße Verbindungen sind die Verbindungen der Formel (I) und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze; die von Formel (I) umfassten Verbindungen der nachfolgend genannten Formeln und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze
15 sowie die von Formel (I) umfassten, nachfolgend als Ausführungsbeispiele genannten Verbindungen und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze, soweit es sich bei den von Formel (I) umfassten, nachfolgend genannten Verbindungen nicht bereits um Salze, Solvate und Solvate der Salze handelt.

20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von ihrer Struktur in stereoisomeren Formen (Enantiomere, Diastereomere) existieren. Die Erfindung betrifft deshalb die Enantiomeren oder Diastereomeren und ihre jeweiligen Mischungen. Aus solchen Mischungen von Enantiomeren und/oder Diastereomeren lassen sich die stereoisomer einheitlichen Bestandteile in bekannter Weise isolieren.

35 Als Salze sind im Rahmen der Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt.

Physiologisch unbedenkliche Salze der Verbindungen (I) umfassen Säureadditionssalze von Mineralsäuren, Carbonsäuren und Sulfonsäuren, z.B. Salze der Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfon-
30

säure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure und Benzoesäure.

5 Physiologisch unbedenkliche Salze der Verbindungen (I) umfassen auch Salze üblicher Basen, wie beispielhaft und vorzugsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- und Magnesiumsalze) und Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen mit 1 bis 16 C-Atomen, wie beispielhaft und vorzugsweise Ethylamin, Diethylamin, Triethylamin, Ethyldi-
10 isopropylamin, Monoethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dehydroabietylamin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin und Methylpiperidin.

15 Als Solvate werden im Rahmen der Erfindung solche Formen der Verbindungen bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Koordination mit Lösungsmittelmolekülen einen Komplex bilden. Hydrate sind eine spezielle Form der Solvate, bei denen die Koordination mit Wasser erfolgt.

20 Außerdem umfasst die vorliegende Erfindung auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen. Der Begriff „Prodrugs“ umfasst Verbindungen, welche selbst biologisch aktiv oder inaktiv sein können, jedoch während ihrer Verweilzeit im Körper zu erfindungsgemäßen Verbindungen umgesetzt werden (beispielsweise metabolisch oder hydrolytisch).

25 Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten, soweit nicht anders spezifiziert, die folgende Bedeutung:

C₁-C₈-Alkyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 8, bevorzugt 1 bis 6, besonders bevorzugt 1 bis 5 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Beispiele umfassen Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, 2-Butyl, 2-Pentyl und 3-Pentyl.
30

C₂-C₆-Alkenyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkenylrest mit 2 bis 6, bevorzugt 2 bis 4 und besonders bevorzugt mit 2 bis 3 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Beispiele umfassen Vinyl, Allyl, n-Prop-1-en-1-yl und n-But-2-en-1-yl.

5 C₂-C₆-Alkynyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkynylrest mit 2 bis 6, bevorzugt mit 2 bis 4 und besonders bevorzugt mit 2 bis 3 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Beispiele umfassen Ethinyl, n-Prop-1-in-2-yl, n-Prop-1-in-3-yl und n-But-2-in-1-yl.

10 C₁-C₆-Alkoxy steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4, besonders bevorzugt mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Beispiele umfassen Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, tert.-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy.

15 C₁-C₆-Alkoxycarbonyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxy-carbonylrest mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4 und besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Beispiele umfassen Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n-Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl und tert.Butoxycarbonyl.

20 C₁-C₆-Alkylamino steht für einen geradkettigen oder verzweigten Mono- oder Dialkylaminorest mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4 und besonders bevorzugt mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Beispiele umfassen Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, Isopropylamino, tert.Butylamino, n-Pentylamino und n-Hexylamino, Dimethylamino, Diethylamino, Di-n-propylamino, Diisopropylamino, Di-t-butylamino, Di-n-pentylamino, Di-n-hexylamino, Ethylmethylamino, Isopropylmethylamino, n-Butyl-ethylamino und n-Hexyl-i-pentylamino.

25 C₁-C₆-Alkylcarbonylamino steht für einen über eine Amino-Gruppe verknüpften Alkylcarbonylrest, wobei der Alkylrest geradkettig oder verzweigt sein kann und 1 bis 30 6, bevorzugt 1 bis 4, und besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthält. Bevorzugte Beispiele umfassen Methylcarbonylamino, Ethylcarbonylamino, n-Propyl-

carbonylamino, Isopropylcarbonylamino, tert. Butylcarbonylamino, n-Pentylcarbonylamino und n-Hexylcarbonylamino.

5 C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl steht für einen über eine Carbonyl-Gruppe verknüpften Mono- oder Dialkylaminorest, wobei die Alkylreste gleich oder verschieden sein können, geradkettig oder verzweigt sind und jeweils 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4, und besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten. Bevorzugte Beispiele umfassen Methyaminocarbonyl, Ethylaminocarbonyl, n-Propylaminocarbonyl, Isopropylaminocarbonyl, tert. Butylaminocarbonyl, n-Pentylaminocarbonyl, n-Hexylaminocarbonyl, 10 Dimethylaminocarbonyl, Diethylaminocarbonyl, Di-n-propylaminocarbonyl, Di-isopropylaminocarbonyl, Di-t-butylaminocarbonyl, Di-n-pentylaminocarbonyl, Di-n-hexylaminocarbonyl, Ethylmethyaminocarbonyl, Isopropylmethyaminocarbonyl, n-Butylethylaminocarbonyl und n-Hexyl-i-pentylaminocarbonyl. Weiterhin können im Falle eines Dialkylaminorestes die beiden Alkylreste zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 8-gliedriges Heterocycl bilden.

C₆-C₁₀-Arylaminocarbonyl steht für einen über eine Carbonyl-Gruppe verknüpften Arylaminorest. Bevorzugte Beispiele umfassen Phenylaminocarbonyl und Naphthylaminocarbonyl.

20 C₆-C₁₀-Arylcarbonylamino steht für einen über eine Amino-Gruppe verknüpften Arylaminorest. Bevorzugte Beispiele umfassen Phenylaminocarbonyl und Naphthylaminocarbonyl.

25 C₁-C₆-Alkylsulfonylamino steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylsulfonylaminorest mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4 und besonders bevorzugt mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Beispiele umfassen Methylsulfonylamino, Ethylsulfonylamino, n-Propylsulfonylamino, Isopropylsulfonylamino, tert. Butylsulfonylamino, n-Pentylsulfonylamino und n-Hexylsulfonylamino.

30

C₁-C₆-Alkylsulfonyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylsulfonylrest mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4 und besonders bevorzugt mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Beispiele umfassen Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, n-Propylsulfonyl, Isopropylsulfonyl, tert. Butylsulfonyl, n-Pentylsulfonyl und n-Hexylsulfonyl.

C₁-C₆-Alkylthio steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylthioest mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4 und besonders bevorzugt mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Beispiele umfassen Methylthio, Ethylthio, n-Propylthio, Isopropylthio, tert. Butylthio, n-Pentylthio und n-Hexylthio.

Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom und Iod. Bevorzugt sind Fluor, Chlor, Brom, besonders bevorzugt Fluor und Chlor.

Heteroaryl steht für einen aromatischen, mono- oder bicyclischen Rest mit 5 bis 10 Ringatomen und bis zu 5 Heteroatomen aus der Reihe S, O und/oder N. Bevorzugt sind 5- bis 6-gliedrige Heteroaryle mit bis zu 4 Heteroatomen. Der Heteroarylrest kann über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom gebunden sein. Bevorzugte Beispiele umfassen Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Tetrazolyl, Pyridyl, N-Oxidopyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Indolyl, Indazolyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Chinolinyl und Isochinolinyl.

Heteroarylaminocarbonyl steht für einen über eine Carbonyl-Gruppe verknüpften Heteroaryl-amino-Rest. Bevorzugte Beispiele umfassen Thienylaminocarbonyl, Furylaminocarbonyl, Pyrrolylaminocarbonyl, Thiazolylaminocarbonyl, Oxazolylaminocarbonyl, Imidazolylaminocarbonyl, Tetrazolylaminocarbonyl, Pyridylaminocarbonyl, Pyrimidinylaminocarbonyl, Pyridazinylaminocarbonyl, Indolylaminocarbonyl, Indazolylaminocarbonyl, Benzofuranylaminocarbonyl, Benzothiophenylaminocarbonyl, Chinolinylaminocarbonyl und Isochinolinylaminocarbonyl.

Heteroarylcarbonylamino steht für einen über eine Amino-Gruppe verknüpften Heteroarylcarbonyl-Rest. Bevorzugte Beispiele umfassen Thienylcarbonylamino,

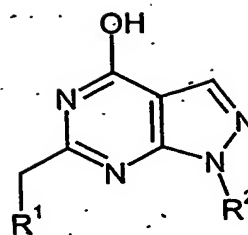
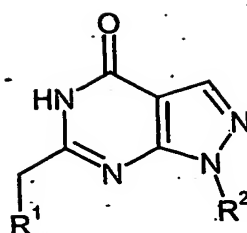
Furylcarbonylamino, Pyrrolylcarbonylamino, Thiazolylcarbonylamino, Oxazolylcarbonylamino, Imidazolylcarbonylamino, Tetrazolylcarbonylamino, Pyridylcarbonylamino, Pyrimidinylcarbonylamino, Pyridazinylcarbonylamino, Indolylcarbonylamino, Indazolylcarbonylamino, Benzofuranylcarbonylamino, Benzothio-
phenylcarbonylamino, Chinolinylcarbonylamino und Isochinolinylcarbonylamino.

3- bis 8-gliedriges Cycloalkyl steht für gesättigte und teilweise ungesättigte nicht-aromatische Cycloalkylreste mit 3 bis 8, bevorzugt 3 bis 6 und besonders bevorzugt 5 bis 6 Kohlenstoffatomen im Cyclus. Bevorzugte Beispiele umfassen Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclopentenyl, Cyclohexyl und Cyclohexenyl.

5- bis 8-gliedriges Heterocyclyl steht für einen mono- oder polycyclischen, heterocyclischen Rest mit 5 bis 8 Ringatomen und bis zu 3, vorzugsweise 2 Heteroatomen bzw. Heterogruppen aus der Reihe N, O, S, SO, SO₂. Mono- oder bicyclisches Heterocyclyl ist bevorzugt. Besonders bevorzugt ist monocyclisches Heterocyclyl. Als Heteroatome sind N und O bevorzugt. Die Heterocyclyl-Reste können gesättigt oder teilweise ungesättigt sein. Gesättigte Heterocyclyl-Reste sind bevorzugt. Besonders bevorzugt sind 5- bis 7-gliedrige Heterocyclylreste. Bevorzugte Beispiele umfassen Oxetan-3-yl, Pyrrolidin-2-yl, Pyrrolidin-3-yl, Pyrrolinyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydrothienyl, Pyranyl, Piperidinyl, Thiopyranyl, Morpholinyl, Perhydroazepinyl.

Wenn Reste in den erfindungsgemäßen Verbindungen gegebenenfalls substituiert sind, ist, soweit nicht anders spezifiziert, eine Substitution mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Substituenten bevorzugt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch als Tautomere vorliegen, wie im Folgenden beispielhaft gezeigt wird:



Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I),

5 in welcher

10 R^1 C₁-C₈-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl oder C₃-C₈-Cycloalkyl, welche gegebenenfalls mit bis zu 3 Resten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Hydroxycarbonyl, Cyano, Amino, Nitro, Hydroxy, C₁-C₆-Alkylamino, Halogen, C₆-C₁₀-Arylcarbonylamino, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, C₆-C₁₀-Arylaminocarbonyl, Heteroarylaminocarbonyl, Heteroarylcarbonyl- amino, C₁-C₆-Alkylsulfonylamino, C₁-C₆-Alkylsulfonyl, C₁-C₆-Alkylthio substituiert sind,

15

wobei

20 C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylamino, C₆-C₁₀-Arylcarbonylamino, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, C₆-C₁₀-Arylaminocarbonyl, Heteroarylaminocarbonyl, Heteroarylcarbonylamino, C₁-C₆-Alkylsulfonylamino, C₁-C₆-Alkylsulfonyl und C₁-C₆-Alkylthio gegebenenfalls mit einem Rest ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Cyano, Halogen, Hydroxycarbonyl und einer Gruppe der Formel -NR³R⁴,

25

wobei

R³ und R⁴ unabhängig voneinander Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl,

oder

R^3 und R^4 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind,
5 5- bis 8-gliedriges Heterocyclyl bedeuten,

substituiert sind,

10 R^2 Phenyl oder Heteroaryl, wobei Phenyl mit 1 bis 3 Resten und Heteroaryl
gegebenenfalls mit 1 bis 3 Resten jeweils unabhängig voneinander ausge-
wählt aus der Gruppe C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, Hydroxycarbonyl, Cyano,
Trifluormethyl, Amino, Nitro, Hydroxy, C_1 - C_6 -Alkylamino, Halogen, C_6 - C_{10} -
Arylcarbonylamino, C_1 - C_6 -Alkylcarbonylamino, C_1 - C_6 -Alkylaminocarbonyl,
15 C_1 - C_6 -Alkoxycarbonyl, C_6 - C_{10} -Arylaminocarbonyl, Heteroarylmino-
carbonyl, Heteroarylcarbonylamino, C_1 - C_6 -Alkylsulfonylamino, C_1 - C_6 -Alkyl-
sulfonyl, C_1 - C_6 -Alkylthio substituiert sind,

20 wobei C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, C_1 - C_6 -Alkylamino, C_6 - C_{10} -Arylcarbonyl-
amino, C_1 - C_6 -Alkylcarbonylamino, C_1 - C_6 -Alkylaminocarbonyl, C_1 -
 C_6 -Alkoxycarbonyl, C_6 - C_{10} -Arylaminocarbonyl,
Heteroarylaminocarbonyl, Heteroarylcarbonylamino, C_1 - C_6 -
Alkylsulfonylamino, C_1 - C_6 -Alkylsulfonyl und C_1 - C_6 -Alkylthio
gegebenenfalls mit einem Rest ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy,
25 Cyano, Halogen, Hydroxycarbonyl und einer Gruppe der Formel -
 NR^3R^4 ,

wobei

R^3 und R^4 die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

30 substituiert sind,

bedeuten, sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I),

in welcher

R^1 C₁-C₅-Alkyl oder C₃-C₆-Cycloalkyl, welche gegebenenfalls mit bis zu 3 Resten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Trifluormethyl, Hydroxycarbonyl, Cyano, Amino, Hydroxy, C₁-C₄-Alkylamino, Fluor, Chlor, Brom, C₆-C₁₀-Arylcarbonylamino, C₁-C₄-Alkylcarbonylamino, C₁-C₄-Alkylaminocarbonyl, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, C₆-C₁₀-Arylaminocarbonyl, Heteroarylaminocarbonyl, Heteroarylcarbonylamino, C₁-C₄-Alkylsulfonylamino, C₁-C₄-Alkylsulfonyl, C₁-C₄-Alkylthio substituiert sind,

wobei C₁-C₄-Alkyl und C₁-C₄-Alkoxy gegebenenfalls mit einem Rest ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Cyano, Fluor, Chlor, Brom, Hydroxycarbonyl und einer Gruppe der Formel $-NR^3R^4$,

wobei

R^3 und R^4 unabhängig voneinander Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl,

oder

R^3 und R^4 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl bedeuten,

substituiert sind,

R² Phenyl, Pyrimidyl, N-Oxidopyridyl oder Pyridyl, wobei Phenyl mit 1 bis 3 Resten und Pyrimidyl, N-Oxidopyridyl und Pyridyl gegebenenfalls mit 1 bis 3 Resten jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Hydroxycarbonyl, Cyano, Trifluormethyl, Amino, Hydroxy, C₁-C₄-Alkylamino, Fluor, Chlor, Brom, C₆-C₁₀-Arylcarbonylamino, C₁-C₄-Alkylcarbonylamino, C₁-C₄-Alkylaminocarbonyl, C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl, C₆-C₁₀-Arylaminocarbonyl, Heteroarylaminocarbonyl, Heteroaryl-carbonylamino, C₁-C₄-Alkylsulfonylamino, C₁-C₄-Alkylsulfonyl, C₁-C₄-Alkylthio substituiert sind,

wobei C₁-C₄-Alkyl und C₁-C₄-Alkoxy gegebenenfalls mit einem Rest ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Cyano, Fluor, Chlor, Brom, Hydroxycarbonyl und einer Gruppe der Formel -NR³R⁴,

wobei

R³ und R⁴ die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

substituiert sind,

bedeutet, sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I),

in welcher

R¹ die oben angegebenen Bedeutungen aufweist, und

R² Phenyl, N-Oxidopyridyl oder Pyridyl, wobei Phenyl mit 1 bis 3 Resten und Pyridyl und N-Oxidopyridyl gegebenenfalls mit 1 bis 3 Resten jeweils

unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Methyl, Ethyl, 2-Propyl, Trifluormethyl, Methoxy, Ethoxy, Fluor und Chlor substituiert sind,

bedeuten, sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze.

5

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I),

in welcher

10

R¹ C₁-C₅-Alkyl oder C₅-C₆-Cycloalkyl, welche gegebenenfalls mit bis zu 3 Resten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe C₁-C₄-Alkyl, Fluor, Trifluormethyl, Hydroxy, Phenylcarbonylamino, C₁-C₄-Alkylcarbonylamino, C₁-C₄-Alkylaminocarbonyl oder Phenylaminocarbonyl substituiert sind, und

15

R² Phenyl, N-Oxidopyridyl oder Pyridyl, wobei Phenyl mit 1 bis 3 Resten und Pyridyl und N-Oxidopyridyl gegebenenfalls mit 1 bis 3 Resten jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Methyl, Ethyl, 2-Propyl, Trifluormethyl, Methoxy, Ethoxy, Fluor und Chlor substituiert sind,

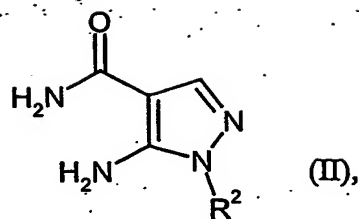
20

bedeuten, sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze.

Außerdem wurde ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) gefunden, dadurch gekennzeichnet, dass man entweder

25

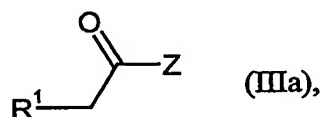
[A] Verbindungen der Formel



in welcher

5 R^2 die oben angegebenen Bedeutungen hat,

durch Umsetzung mit einer Verbindung der Formel



10

in welcher

R^1 die oben angegebenen Bedeutungen hat,

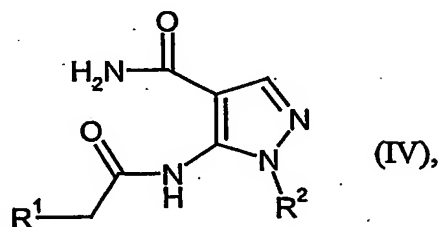
15

und

Z für Chlor oder Brom steht,

20

in einem inerten Lösemittel, und in Anwesenheit einer Base zunächst in Verbindungen der Formel



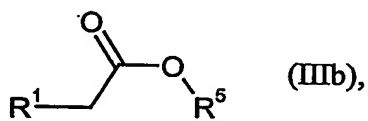
in welcher

R^1 und R^2 die oben angegebenen Bedeutungen haben,

überführt, dann in einem inerten Lösemittel in Gegenwart einer Base zu Verbindungen der Formel (I) cyclisiert,

oder

[B] Verbindungen der Formel (II) unter direkter Cyclisierung zu (I) mit einer Verbindung der Formel



in welcher

R^1 die oben angegebenen Bedeutungen hat,

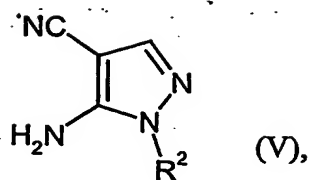
und

R^5 für Methyl oder Ethyl steht,

in einem inerten Lösemittel und in Anwesenheit einer Base umgesetzt,

oder

[C] Verbindungen der Formel

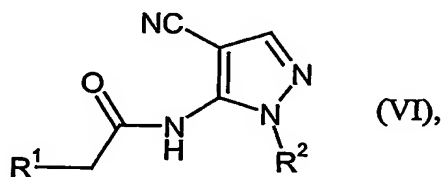


in welcher

5 R^2 die oben angegebenen Bedeutungen hat,

zunächst durch Umsetzung mit einer Verbindung der Formel (IIIa) in einem inerten Lösemittel und in Anwesenheit einer Base in Verbindungen der Formel

10



in welcher

15 R^1 und R^2 die oben angegebenen Bedeutungen haben,

überführt,

und diese in einem zweiten Schritt in einem inerten Lösemittel und in Anwesenheit einer Base und eines Oxidationsmittels zu (I) cyclisiert,

20

und die resultierenden Verbindungen der Formel (I) gegebenenfalls mit den entsprechenden (i) Lösungsmitteln und/oder (ii) Basen oder Säuren zu ihren Solvaten, Salzen und/oder Solvaten der Salze umsetzt.

25

Für den ersten Schritt des Verfahrens [A] und des Verfahrens [C] eignen sich inerte organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Ether wie beispielsweise Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran oder Glykoldimethylether, oder Toluol oder Pyridin. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt sind Tetrahydrofuran, Toluol oder Pyridin.

Als Basen eignen sich im allgemeinen Alkalihydride, wie beispielsweise Natriumhydrid, oder cyclische Amine, wie beispielsweise Piperidin, Pyridin, Dimethylaminopyridin (DMAP), oder C₁-C₄-Alkylamine, wie beispielsweise Triethylamin. Bevorzugt sind Natriumhydrid, Pyridin und/oder Dimethylaminopyridin.

Die Base wird im allgemeinen in einer Menge von 1 mol bis 4 mol, bevorzugt von 1.2 mol bis 3 mol, jeweils bezogen auf 1 mol der Verbindungen der allgemeinen Formel (II) bzw. (V), eingesetzt.

In einer Variante wird die Umsetzung in Pyridin, dem eine katalytische Menge DMAP zugesetzt wird, durchgeführt. Gegebenenfalls kann noch Toluol zugefügt werden.

Die Reaktionstemperatur kann im allgemeinen in einem größeren Bereich variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man in einem Bereich von -20°C bis +200°C, bevorzugt von 0°C bis +100°C.

Als Lösemittel für die Cyclisierung im zweiten Schritt der Verfahren [A] und [C] eignen sich die üblichen organischen Lösemittel. Hierzu gehören bevorzugt Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, oder Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, oder Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid. Besonders bevorzugt werden Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol oder tert.-Butanol verwendet. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel einzusetzen.

Als Basen für die Cyclisierung im zweiten Schritt der Verfahren [A] und [C] eignen sich die üblichen anorganischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide oder Erdalkalihydroxide wie beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Bariumhydroxid, oder Alkalicarbonate wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Natriumhydrogencarbonat, oder Alkalialkoholate wie Natriummethanolat, Natriumethanolat, Kaliummethanolat, Kaliumethanolat oder Kalium-tert.-butanolat. Besonders bevorzugt sind Kaliumcarbonat, Natriumhydroxid und Kalium-tert.-butanolat.

Bei der Durchführung der Cyclisierung wird die Base im allgemeinen in einer Menge von 2 mol bis 6 mol, bevorzugt von 3 mol bis 5 mol, jeweils bezogen auf 1 mol der Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) bzw. (VI), eingesetzt.

Als Oxidationsmittel für die Cyclisierung im zweiten Schritt des Verfahrens [C] eignen sich beispielsweise Wasserstoffperoxid oder Natriumborat. Bevorzugt ist Wasserstoffperoxid.

Die Cyclisierung in den Verfahren [A], [B] und [C] wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +160°C, bevorzugt bei der Siedetemperatur des jeweiligen Lösemittels durchgeführt.

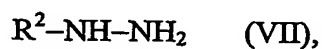
Die Cyclisierung wird im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, das Verfahren bei Überdruck oder bei Unterdruck durchzuführen (z.B. in einem Bereich von 0.5 bis 5 bar).

Als Lösemittel für das Verfahren [B] eignen sich die oben für den zweiten Schritt der Verfahren [A] und [C] aufgeführten Alkohole, wobei Ethanol bevorzugt ist.

Als Basen für das Verfahren [B] eignen sich Alkalihydride, wie beispielsweise Natrium- oder Kaliumhydrid, oder Alkalialkoholate, wie beispielsweise Natriummethanolat, -ethanolat, -isopropylat oder Kalium-tert.-butylat. Bevorzugt ist Natriumhydrid.

Die Base wird in einer Menge von 2 mol bis 8 mol, bevorzugt von 3 mol bis 6 mol, jeweils bezogen auf 1 mol der Verbindungen der Formel (II), eingesetzt.

- 5 Die Verbindungen der Formel (II) sind bekannt oder können beispielsweise hergestellt werden, indem man zunächst Ethoxymethylenmalonsäuredinitril mit Hydrazin-Derivaten der Formel (VII)



10

in welcher

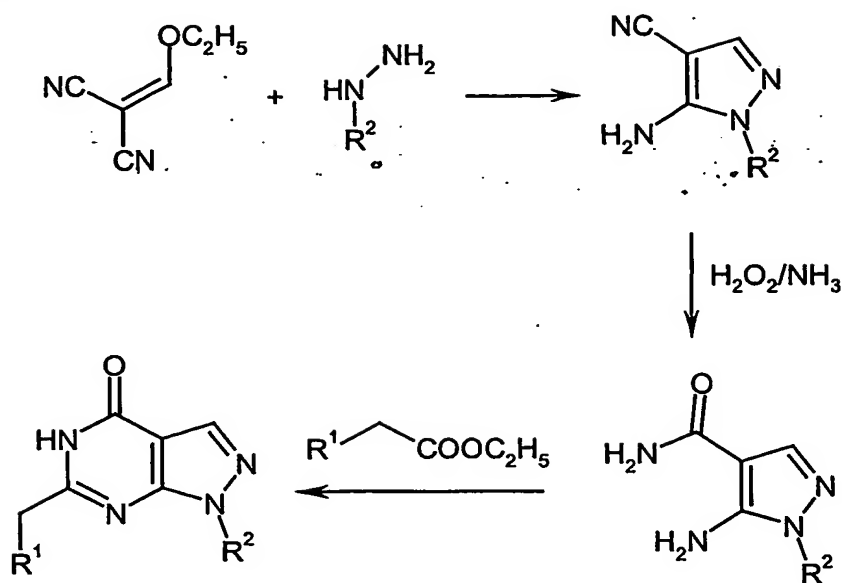
R^2 die oben angegebenen Bedeutungen hat,

- 15 in einem inerten Lösemittel zu den Pyrazolnitrilen der Formel (V) kondensiert und diese dann mit einem der oben aufgeführten Oxidationsmittel, vorzugsweise Wasserstoffperoxid, in Anwesenheit von Ammoniak umgesetzt [vgl. z.B. A. Miyashita et al., Heterocycles 1990, 31, 1309ff].

- 20 Die Verbindungen der Formeln (IIIa), (IIIb) und (VII) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren hergestellt werden.

- 25 Das erfindungsgemäße Verfahren kann durch das folgende Formelschema beispielhaft erläutert werden:

Schema



Weitere Verfahren zur Herstellung von Pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-onen sind bekannt und können ebenfalls zur Synthese der erfindungsgemäßen Verbindungen eingesetzt werden (siehe zum Beispiel: P. Schmidt et al., *Helvetica Chimica Acta* 1962, 189, 1620ff.).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches und pharmakokinetisches Wirkspektrum. Sie zeichnen sich insbesondere durch eine Inhibition von PDE9A aus.

Sie eignen sich daher zur Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten bei Menschen und Tieren.

Der Begriff „Behandlung“ im Rahmen der vorliegenden Erfindung schließt die Prophylaxe ein.

Überraschenderweise wurde gefunden, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln zur Verbesserung der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung oder Gedächtnisleistung geeignet sind.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können aufgrund ihrer pharmakologischen und pharmakokinetischen Eigenschaften allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Verbesserung von Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lern- und/oder Gedächtnisleistung eingesetzt werden.

Besonders eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Verbesserung der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung, oder Gedächtnisleistung nach kognitiven Störungen, wie sie insbesondere bei Situationen/Krankheiten/Syndromen auftreten wie „Mild cognitive impairment“, Altersassoziierte Lern- und Gedächtnisstörungen, Altersassoziierte Gedächtnisverluste, Vaskuläre Demenz, Schädel-Hirn-Trauma, Schlaganfall, Demenz, die nach Schlaganfällen auftritt („post stroke dementia“), post-traumatische Demenz, allgemeine Konzentrationsstörungen, Konzentrationsstörungen in Kindern mit Lern- und Gedächtnisproblemen, Alzheimer'sche Krankheit, Demenz mit Lewy-Körperchen, Demenz mit Degeneration der Frontallappen einschließlich des Pick's Syndroms, Parkinson'sche Krankheit, Progressive nuclear palsy, Demenz mit corticobasaler Degeneration, Amyotrophe Lateralsklerose (ALS), Huntingtonsche Krankheit, Multiple Sklerose, Thalamische Degeneration, Creutzfeld-Jacob-Demenz, HIV-Demenz, Schizophrenie mit Demenz oder Korsakoff-Psychose.

Die *in vitro*-Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann mit folgenden biologischen Assays gezeigt werden:

PDE-Inhibition

Rekombinante PDE1C (GenBank/EMBL Accession Number: NM_005020, Loughney et al. *J. Biol. Chem.* 1996 271, 796-806), PDE2A (GenBank/EMBL Accession Number: NM_002599, Rosman et al. *Gene* 1997 191, 89-95), PDE3B (GenBank/EMBL Accession Number: NM_000922, Miki et al. *Genomics* 1996, 36, 476-485), PDE4B (GenBank/EMBL Accession Number: NM_002600, Obernolte et al. *Gene*. 1993, 129, 239-247), PDE5A (GenBank/EMBL Accession Number:

NM_001083, Loughney et al. *Gene* 1998, 216, 139-147), PDE7B (GenBank/EMBL Accession Number: NM_018945, Hetman et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2000, 97, 472-476), PDE8A (GenBank/EMBL Accession Number: AF_056490, Fisher et al. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1998 246, 570-577), PDE9A (Fisher et al., *J. Biol. Chem.* 1998, 273 (25): 15559-15564), PDE10A (GenBank/EMBL Accession Number: NM_06661, Fujishige et al. *J Biol Chem.* 1999, 274, 18438-45), PDE11A (GenBank/EMBL Accession Number: NM_016953, Fawcett et al. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2000, 97, 3702-3707) wurden mit Hilfe des pFASTBAC Baculovirus-Expressionssystem (GibcoBRL) in Sf9-Zellen exprimiert.

Die Testsubstanzen werden zur Bestimmung ihrer *in vitro* Wirkung an PDE 9A in 100 % DMSO aufgelöst und seriell verdünnt. Typischerweise werden Verdünnungsreihen von 200 μ M bis 1.6 μ M hergestellt (resultierende Endkonzentrationen im Test: 4 μ M bis 0.032 μ M). Jeweils 2 μ L der verdünnten Substanzlösungen werden in die Vertiefungen von Mikrotiterplatten (Isoplate; Wallac Inc., Atlanta, GA) vorgelegt. Anschließend werden 50 μ L einer Verdünnung des oben beschriebenen PDE9A-Präparates hinzugefügt. Die Verdünnung des PDE9A-Präparates wird so gewählt, dass während der späteren Inkubation weniger als 70% des Substrates umgesetzt wird (typische Verdünnung: 1:10000; Verdünnungspuffer: 50 mM Tris/HCl pH 7.5, 8.3 mM $MgCl_2$, 1.7 mM EDTA, 0.2% BSA). Das Substrat, [8- 3H] guanosine 3',5'-cyclic phosphate (1 μ Ci/ μ L; Amersham Pharmacia Biotech., Piscataway, NJ) wird 1:2000 mit Assaypuffer (50 mM Tris/HCl pH 7.5, 8.3 mM $MgCl_2$, 1.7 mM EDTA) auf eine Konzentration von 0.0005 μ Ci/ μ L verdünnt. Durch Zugabe von 50 μ L (0.025 μ Ci) des verdünnten Substrates wird die Enzymreaktion schließlich gestartet. Die Testansätze werden für 60 min bei Raumtemperatur inkubiert und die Reaktion durch Zugabe von 25 μ L eines in Assaypuffer gelösten PDE9A-Inhibitors (z.B. der Inhibitor aus Herstellbeispiel 1, 10 μ M Endkonzentration) gestoppt. Direkt im Anschluß werden 25 μ L einer Suspension mit 18 mg/mL Yttrium Scintillation Proximity Beads (Amersham Pharmacia Biotech., Piscataway, NJ) hinzugefügt. Die Mikrotiterplatten werden mit einer Folie versiegelt und für 60 min bei Raumtemperatur stehengelassen. Anschließend werden die Platten für 30 s pro Vertiefung in

einem Microbeta-Szintillationzähler (Wallac Inc., Atlanta, GA) vermessen. IC₅₀-Werte werden anhand der graphischen Auftragung der Substanzkonzentration gegen die prozentuale Inhibition bestimmt.

- 5 Repräsentative Beispiele für die inhibierende Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen an PDE9A werden anhand der IC₅₀-Werte in Tabelle 1 aufgeführt:

Tabelle 1

Beispiel	IC ₅₀ -Wert [nM]
2	38
5	12
11	5
34	12
37-1	60
38	13
39-1	30

10

Die *in vitro* Wirkung von Testsubstanzen an rekombinanter PDE3B, PDE4B, PDE7B, PDE8A, PDE10A und PDE11A wird nach dem oben für PDE 9A beschriebenen Testprotokoll mit folgenden Anpassungen bestimmt: Als Substrat wird [5',8-³H] adenosine 3',5'-cyclic phosphate (1 µCi/µL; Amersham Pharmacia Biotech., Piscataway, NJ) verwendet. Die Zugabe einer Inhibitorlösung zum Stoppen der Reaktion ist nicht notwendig. Stattdessen wird im Anschluß an die Inkubation von Substrat und PDE direkt mit der Zugabe der Yttrium Scintillation Proximity Beads wie oben beschrieben fortgefahren und dadurch die Reaktion gestoppt. Für die Bestimmung einer entsprechenden Wirkung an rekombinanter PDE1C, PDE2A und PDE5A wird das Protokoll zusätzlich wie folgt angepaßt: Bei PDE1C werden zusätzlich Calmodulin 10⁻⁷ M und CaCl₂ 3 mM zum Reaktionsansatz gegeben. PDE2A wird im Test durch Zugabe von cGMP 1 µM stimuliert und mit einer BSA-Konzentration von 0.01% getestet. Für PDE1C und PDE2A wird als Substrat [5',8-³H] adenosine 3',5'-

15

20

cyclic phosphate (1 $\mu\text{Ci}/\mu\text{L}$; Amersham Pharmacia Biotech., Piscataway, NJ), für PDE5A [8- ^3H] guanosine 3',5'-cyclic phosphate (1 $\mu\text{Ci}/\mu\text{L}$; Amersham Pharmacia Biotech., Piscataway, NJ) eingesetzt.

5 Langzeitpotenzierung

Langzeitpotenzierung wird als ein zelluläres Korrelat für Lern- und Gedächtnisvorgänge angesehen. Zur Bestimmung, ob PDE 9-Inhibition einen Einfluss auf Langzeitpotenzierung hat, kann folgende Methode angewandt werden:

10 Rattenhippokampi werden in einem Winkel von etwa 70 Grad im Verhältnis zur Schnittklinge platziert (Chopper). In Abständen von 400 μm wird der Hippokampus zerschnitten. Die Schnitte werden mit Hilfe eines sehr weichen, stark benetzten Pinsels (Marderhaar) von der Klinge genommen und in ein Glasgefäß mit carbogenisierter gekühlter Nährlösung (124 mM NaCl, 4.9 mM KCl, 1.3 mM $\text{MgSO}_4 \times 7$
15 H_2O , 2.5 mM CaCl_2 wasserfrei, 1.2 mM KH_2PO_4 , 25.6 mM NaHCO_3 , 10 mM Glucose, pH 7.4) überführt. Während der Messung befinden sich die Schnitte in einer temperierten Kammer unter einem Flüssigkeitsspiegel von 1-3 mm Höhe. Die Durchflussrate beträgt 2.5 ml/min. Die Vorbegasung erfolgt unter geringem Überdruck (etwa 1 atm) sowie über eine Mikrokanüle in der Vorkammer. Die Schnittkammer ist
20 mit der Vorkammer so verbunden, dass eine Minizirkulation aufrechterhalten werden kann. Als Antrieb der Minizirkulation wird das durch die Mikrokanüle ausströmende Carbogen eingesetzt. Die frisch präparierten Hippokampusschnitte werden mindestens 1 Stunde bei 33°C in der Schnittkammer adaptiert.

25 Die Reizstärke wird so gewählt, dass die fokalen exzitatorischen postsynaptischen Potentiale (fEPSP) 30% des maximalen exzitatorischen postsynaptischen Potentials (EPSP) betragen. Mit Hilfe einer monopolaren Stimulationselektrode, die aus lackiertem Edelstahl besteht, und eines stromkonstanten, biphasischen Reizgenerators (AM-Systems 2100) werden lokal die Schaffer-Kollateralen erregt (Spannung: 1-5 V,
30 Impulsbreite einer Polarität 0.1 ms, Gesamtpuls 0.2 ms). Mit Hilfe von Glaselektroden (Borosilikatglas mit Filament, 1-5 MOhm, Durchmesser: 1.5 mm,

Spitzendurchmesser: 3-20 μm), die mit normaler Nährlösung gefüllt sind, werden aus dem Stratum radiatum die exzitatorischen postsynaptischen Potentiale (fEPSP) registriert. Die Messung der Feldpotentiale geschieht gegenüber einer chlorierten Referenzelektrode aus Silber, die sich am Rande der Schnittkammer befindet, mit Hilfe eines Gleichspannungsverstärkers. Das Filtern der Feldpotentiale erfolgt über einen Low-Pass Filter (5 kHz). Für die statistische Analyse der Experimente wird der Anstieg (slope) der fEPSPs (fEPSP-Anstieg) ermittelt. Die Aufnahme, Analyse und Steuerung des Experimentes erfolgt mit Hilfe eines Softwareprogrammes (PWIN), welches in der Abteilung Neurophysiologie entwickelt worden ist. Die Mittelwertbildung der fEPSP-Anstiegswerte zu den jeweiligen Zeitpunkten und die Konstruktion der Diagramme erfolgt mit Hilfe der Software EXCEL, wobei ein entsprechendes Makro die Aufnahme der Daten automatisiert.

Superfusion der Hippokampusschnitte mit einer 10 μM Lösung der erfindungsgemäßen Verbindungen führt zu einer signifikanten Steigerung der LTP.

Die *in vivo*-Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann zum Beispiel wie folgt gezeigt werden:

20 Sozialer Wiedererkennungstest

Der Soziale Wiedererkennungstest ist ein Lern- und Gedächtnistest. Er misst die Fähigkeit von Ratten, zwischen bekannten und unbekannten Artgenossen zu unterscheiden. Deshalb eignet sich dieser Test zur Prüfung der lern- oder gedächtnisverbessernden Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen.

25 Adulte Ratten, die in Gruppen gehalten werden, werden 30 min vor Testbeginn einzeln in Testkäfige gesetzt. Vier min vor Testbeginn wird das Testtier in eine Beobachtungsbox gebracht. Nach dieser Adaptationszeit wird ein juveniles Tier zu dem Testtier gesetzt und 2 min lang die absolute Zeit gemessen, die das adulte Tier das Junge inspiziert (Trial 1). Gemessen werden alle deutlich auf das Jungtier gerichteten Verhaltensweisen, d.h. ano-genitale Inspektion, Verfolgen sowie Fellpflege, bei

30

denen das Alttier einen Abstand von höchstens 1 cm zu dem Jungtier hatte. Danach wird das Juvenile herausgenommen, das Adulte mit einer erfindungsgemäßen Verbindung oder Vehikel behandelt und anschließend in seinen Heimkäfig zurückgesetzt. Nach einer Retentionszeit von 24 Stunden wird der Test wiederholt (Trial 2).
5 Eine verringerte Soziale Interaktionszeit im Vergleich zu Trial 1 zeigt an, dass die adulte Ratte sich an das Jungtier erinnert.

Die adulten Tiere werden entweder in einem festgelegten Zeitabstand (z.B. 1 Stunde) vor Trial 1 oder direkt im Anschluss an Trial 1 entweder mit Vehikel (10% Ethanol, 20% Solutol, 70% physiologische Kochsalzlösung) oder 0.1 mg/kg, 0.3 mg/kg, 1.0 mg/kg bzw. 3.0 mg/kg erfindungsgemäßer Verbindung, gelöst in 10% Ethanol, 20% Solutol, 70% physiologische Kochsalzlösung intraperitoneal injiziert. Vehikel-behandelte Ratten zeigen keine Reduktion der sozialen Interaktionszeit in Trial 2 ver-
10 glichen mit Trial 1. Sie haben folglich vergessen, dass sie schon einmal Kontakt mit dem Jungtier hatten. Überraschenderweise ist die soziale Interaktionszeit im zweiten Durchgang nach Behandlung mit den erfindungsgemäßen Verbindungen signifikant gegenüber den Vehikel-behandelten reduziert. Dies bedeutet, dass die substanzbe-
15 handelten Ratten sich an das juvenile Tier erinnert haben und somit die erfindungsgemäßen Verbindungen eine verbessernde Wirkung auf Lernen und Gedächtnis aufweisen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen, unter Verwendung einer wirksamen Menge der erfindungsgemäßen Verbindungen.

5

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, enthaltend mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung und mindestens einen oder mehrere weitere Wirkstoffe, insbesondere zur Behandlung und/oder Prophylaxe der zuvor genannten Erkrankungen.

10

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können systemisch und/oder lokal wirken. Zu diesem Zweck können sie auf geeignete Weise appliziert werden, wie z.B. oral, parenteral, pulmonal, nasal, sublingual, lingual, buccal, rectal, dermal, transdermal, conjunctival, otisch oder als Implantat bzw. Stent.

15

Für diese Applikationswege können die erfindungsgemäßen Verbindungen in geeigneten Applikationsformen verabreicht werden.

20

Für die orale Applikation eignen sich nach dem Stand der Technik funktionierende schnell und/oder modifiziert die erfindungsgemäßen Verbindungen abgebende Applikationsformen, die die erfindungsgemäßen Verbindungen in kristalliner und/oder amorphisierter und/oder gelöster Form enthalten, wie z.B. Tabletten (nicht-überzogene oder überzogene Tabletten, beispielsweise mit magensaftresistenten oder sich verzögert auflösenden oder unlöslichen Überzügen, die die Freisetzung der erfindungsgemäßen Verbindung kontrollieren), in der Mundhöhle schnell zerfallende Tabletten oder Filme/Oblaten, Filme/Lyophilisate, Kapseln (beispielsweise Hart- oder Weichgelatine-kapseln), Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen, Aerosole oder Lösungen.

25

30

Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen (z.B. intravenös, intraarteriell, intrakardial, intraspinal oder intralumbal)

oder unter Einschaltung einer Resorption (z.B. intramuskulär, subcutan, intracutan, percutan oder intraperitoneal). Für die parenterale Applikation eignen sich als Applikationsformen u.a. Injektions- und Infusionszubereitungen in Form von Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Lyophilisaten oder sterilen Pulvern.

Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z.B. Inhalationsarzneiformen (u.a. Pulverinhalatoren, Nebulizer), Nasentropfen, -lösungen, -sprays; lingual, sublingual oder buccal zu applizierende Tabletten, Filme/Oblaten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- oder Augenpräparationen, Vaginalkapseln, wäßrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile Suspensionen, Salben, Cremes, transdermale therapeutische Systeme (wie beispielsweise Pflaster), Milch, Pasten, Schäume, Streupuder, Implantate oder Stents.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in die angeführten Applikationsformen überführt werden. Dies kann in an sich bekannter Weise durch Mischen mit inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen geschehen. Zu diesen Hilfsstoffen zählen u.a. Trägerstoffe (beispielsweise mikrokristalline Cellulose, Laktose, Mannitol), Lösungsmittel (z.B. flüssige Polyethylenglycole), Emulgatoren und Dispergier- oder Netzmittel (beispielsweise Natriumdodecylsulfat, Polyoxysorbitanoleat), Bindemittel (beispielsweise Polyvinylpyrrolidon), synthetische und natürliche Polymere (beispielsweise Albumin), Stabilisatoren (z.B. Antioxidantien wie beispielsweise Ascorbinsäure), Farbstoffe (z.B. anorganische Pigmente wie beispielsweise Eisenoxide) und Geschmacks- und / oder Geruchskorrigentien.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, die mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung, üblicherweise zusammen mit einem oder mehreren inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen enthalten, sowie deren Verwendung zu den zuvor genannten Zwecken.

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei parenteraler Applikation pro Tag Mengen von etwa 0.001 bis 10 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen. Bei oraler Applikation beträgt die Menge pro Tag etwa 0.005 bis 3 mg/kg Körpergewicht.

5

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von Körpergewicht, Applikationsweg, individuellem Verhalten gegenüber dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Applikation erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

10

15

Die Prozentangaben in den folgenden Tests und Beispielen sind, sofern nicht anders angegeben, Gewichtsprozente; Teile sind Gewichtsteile, Lösungsmittelverhältnisse, Verdünnungsverhältnisse und Konzentrationsangaben von flüssig/flüssig-Lösungen beziehen sich jeweils auf das Volumen.

Abkürzungen:

BSA	Rinderserumalbumin
DC	Dünnschichtchromatographie
DCI	direkte chemische Ionisation (bei MS)
DMSO	Dimethylsulfoxid
d.Th.	der Theorie (bei Ausbeute)
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
Fp.	Schmelzpunkt
h	Stunde(n)
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
LC-MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie
min	Minute(n)
MS	Massenspektroskopie
NMR	Kernresonanzspektroskopie
R _t	Retentionszeit (bei HPLC)
Tris	Tris-(hydroxymethyl)-aminomethan

LC-MS-Methoden:

Methode 1

Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: TSP P4000, TSP AS300, TSP UV3000; Säule: Grom-Sil 120 ODS-4 HE, 50 x 2 mm, 3.0 µm; Eluent A: Wasser + 250 µl 50%-ige Ameisensäure / l, Eluent B: Acetonitril + 250 µl 50%-ige Ameisensäure / l; Gradient: 0.0 min 0% B → 0.2 min 0% B → 2.9 min 70% B → 3.1 min 90% B → 4.5 min 90% B; Ofen: 50°C; Fluss: 0.8 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 2

Instrument: Micromass Platform LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Grom-Sil 120 ODS-4 HE, 50 mm x 2.0 mm, 3 µm; Eluent A: 1 l Wasser + 1 ml 50%-ige

Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 1 ml 50%-ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100% A → 0.2 min 100% A → 2.9 min 30% A → 3.1 min 10% A → 4.5 min 10% A; Ofen: 55°C; Fluss: 0.8 ml/min; UV-Detektion: 208-400 nm.

5

Methode 3

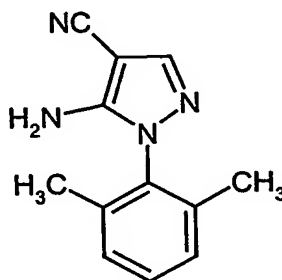
Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2790; Säule: Grom-Sil 120 ODS-4 HE, 50 x 2 mm, 3.0 µm; Eluent B: Acetonitril + 0.05% Ameisensäure, Eluent A: Wasser + 0.05% Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 5% B → 2.0 min 40% B → 4.5 min 90% B → 5.5 min 90% B; Ofen: 45°C; Fluss: 0.0 min 0.75 ml/min → 4.5 min 0.75 ml/min → 5.5 min 1.25 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

10

Methode 4

Instrument: Micromass Quattro LCZ, mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Grom-Sil 120 ODS-4 HE, 50 mm x 2.0 mm, 3 µm; Eluent A: 1 l Wasser + 1 ml 50%-ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 1 ml 50%-ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100% A → 0.2 min 100% A → 2.9 min 30% A → 3.1 min 10% A → 4.5 min 10% A; Ofen: 55°C; Fluss: 0.8 ml/min; UV-Detektion: 208-400 nm.

15

Ausgangsverbindungen:**Beispiel 1A****5-Amino-1-(2,6-dimethylphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonitril**

5

10

3.0 g (17.3 mmol) 2,6-Dimethylphenylhydrazin-Hydrochlorid werden mit 2.1 g (17.3 mmol) Ethoxymethylenmalonsäuredinitril in 40 ml Ethanol suspendiert und mit 7.3 ml (52.1 mmol) Triethylamin versetzt. Die Reaktionsmischung wird 3 h zum Rückfluss erhitzt, wobei sich eine klare Lösung bildet. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird mit Diethylether versetzt. Das dabei ausfallende Triethylammoniumchlorid wird abfiltriert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt (YMC Gel ODS-AQ S 5/15 μ m; Eluent A: Wasser, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0 min 30% B, 5 min 30% B, 50 min 95% B). Man erhält 2.3 g (62% d.Th.) des Produktes als gelbe Kristalle.

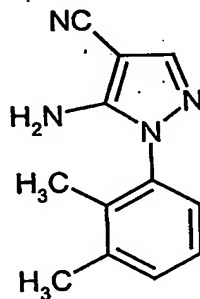
15

LC-MS (Methode 1): $R_t = 2.77$ min.

MS (ESI pos): $m/z = 213$ (M+H)⁺.

Beispiel 2A

5-Amino-1-(2,3-dimethylphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonitril



5

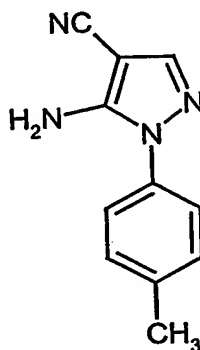
Analog zur Herstellung von Beispiel 1A werden ausgehend von 3 g (17.4 mmol) 2,3-Dimethylphenylhydrazin-Hydrochlorid, 2.12 g (17.4 mmol) Ethoxymethylenmalonsäuredinitril und 7.3 ml (52.1 mmol) Triethylamin 2.08 g (56% d.Th.) des gewünschten Produktes erhalten.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 2.79$ min.

MS (ESI pos): $m/z = 213$ (M+H)⁺.

Beispiel 3A

5-Amino-1-(4-methylphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonitril



10

Analog zur Herstellung von Beispiel 1A werden ausgehend von 3 g (18.9 mmol) 4-Methylphenylhydrazin-Hydrochlorid, 2.3 g (18.9 mmol) Ethoxymethylenmalon-

säuredinitril und 7.9 ml (56.7 mmol) Triethylamin 2.16 g (57% d.Th.) des gewünschten Produktes erhalten.

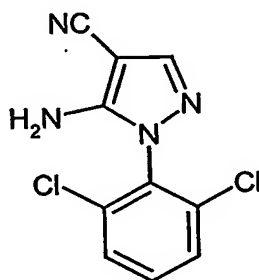
LC-MS (Methode 2): $R_t = 3.0$ min.

MS (ESI pos): $m/z = 199$ ($M+H$)⁺.

Beispiel 4A

5-Amino-1-(2,6-dichlorphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonitril

5



10

Analog zur Herstellung von Beispiel 1A werden ausgehend von 3 g (14.1 mmol) 2,6-Dichlorphenylhydrazin-Hydrochlorid, 1.7 g (14.1 mmol) Ethoxymethylenmalonsäuredinitril und 5.8 ml (42.2 mmol) Triethylamin nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittel Dichlormethan/Methanol 98:2) 2.9 g (83% d.Th.) des gewünschten Produktes erhalten.

LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.8$ min.

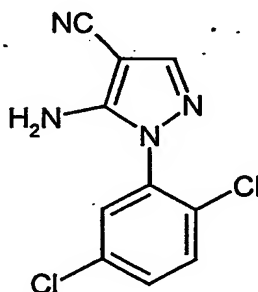
MS (ESI pos): $m/z = 253$ ($M+H$)⁺

15

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 6.82$ (s, 2H), 7.59 (m, 2H), 7.69 (m, 1H), 7.80 (s, 1H) ppm.

Beispiel 5A

5-Amino-1-(2,5-dichlorophenyl)-1H-pyrazol-4-carbonitril

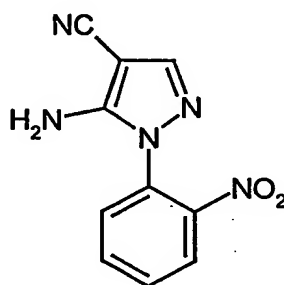


Analog zur Herstellung von Beispiel 1A werden ausgehend von 3 g (16.9 mmol) 2,5-Dichlorphenylhydrazin, 2.0 g (16.9 mmol) Ethoxymethylenmalonsäuredinitril und 7.1 ml (50.8 mmol) Triethylamin 2.2 g (51% d.Th.) des gewünschten Produktes erhalten.

LC-MS (Methode 2): $R_t = 3.2$ min.
MS (ESI pos): $m/z = 253$ ($M+H$)⁺.

Beispiel 6A

5-Amino-1-(2-nitrophenyl)-1H-pyrazol-4-carbonitril



Analog zur Herstellung von Beispiel 1A werden ausgehend von 3 g (15.8 mmol) 2-Nitrophenylhydrazin-Hydrochlorid, 1.93 g (16.9 mmol) Ethoxymethylenmalonsäuredinitril und 6.6 ml (47.6 mmol) Triethylamin 1.9 g (53% d.Th.) des gewünschten Produktes erhalten.

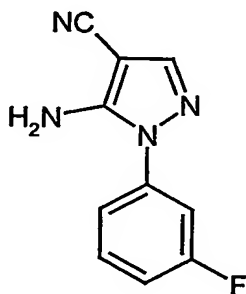
LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.8$ min.

MS (ESI pos): $m/z = 230$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 6.87$ (s, 2H), 7.72 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 8.16 (dd, 1H) ppm.

Beispiel 7A

5-Amino-1-(3-fluorphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonitril



Analog zur Herstellung von Beispiel 1A werden ausgehend von 4 g (24.6 mmol) 3-Fluorphenylhydrazin-Hydrochlorid, 3 g (24.6 mmol) Ethoxymethylenmalonsäuredinitril und 10.3 ml (73.8 mmol) Triethylamin 1.5 g (31% d.Th.) des gewünschten Produktes erhalten.

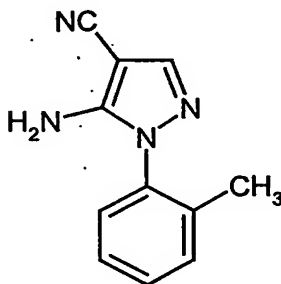
LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.9$ min.

MS (ESI pos): $m/z = 203$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 6.81$ (s, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.57 (m, 1H), 7.80 (s, 1H) ppm.

Beispiel 8A

5-Amino-1-(2-methylphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonitril



5

10

10.2 g (64.4 mmol) 2-Methylphenylhydrazin-Hydrochlorid werden mit 7.8 g (64.4 mmol) Ethoxymethylenmalonsäuredinitril in 100 ml Methanol suspendiert und mit 26.9 ml (193.3 mmol) Triethylamin versetzt. Die Reaktionsmischung wird über Nacht zum Rückfluss erhitzt, wobei sich eine klare Lösung bildet. Das Lösungsmittel wird anschließend unter reduziertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt säulen-chromatographisch aufgereinigt (Kieselgel, Laufmittel Dichlormethan). Es werden 10.8 g (85% d.Th.) des gewünschten Produkts erhalten.

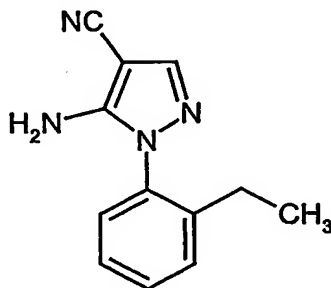
LC-MS (Methode 2): $R_t = 3.10$ min.

MS (ESI pos): $m/z = 199$ ($M+H$)⁺.

15

Beispiel 9A

5-Amino-1-(2-ethylphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonitril



20

Analog zur Herstellung von Beispiel 1A werden ausgehend von 3.0 g (17.0 mmol) 2-Ethylphenylhydrazin-Hydrochlorid, 2.12 g (17.0 mmol) Ethoxymethylenmalonsäuredinitril und 7.1 ml (51.1 mmol) Triethylamin 3.05 g (83.5% d.Th.) des gewünschten Produktes erhalten.

5 Fp.: 130°C

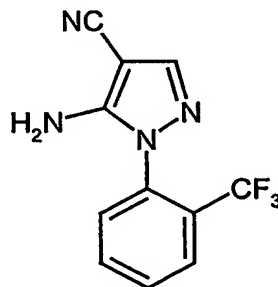
MS (ESI pos): $m/z = 213$ (M+H)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.0$ (t, 3H), 2.35 (q, 2H), 6.4 (s, 2H), 7.2-7.5 (m, 4H), 7.7 (s, 1H) ppm.

10

Beispiel 10A

5-Amino-1-(2-trifluormethylphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonitril.



15

Analog zur Herstellung von Beispiel 1A werden ausgehend von 4.8 g (25.9 mmol) 2-Trifluormethylphenylhydrazin-Hydrochlorid, 3.16 g (25.9 mmol) Ethoxymethylenmalonsäuredinitril und 7.2 ml (51.7 mmol) Triethylamin 5.02 g (76.9% d.Th.) des gewünschten Produktes erhalten.

Fp.: 190°C

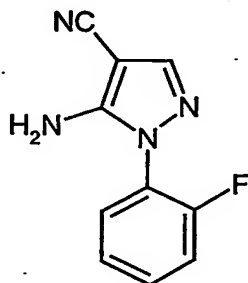
20

MS (ESI pos): $m/z = 253$ (M+H)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 6.6$ (s, 2H), 7.5 (d, 1H), 7.7-8.0 (m, 4H) ppm.

Beispiel 11A

5-Amino-1-(2-fluorphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonitril



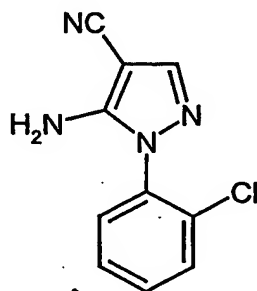
5 Analog zur Herstellung von Beispiel 1A werden ausgehend von 5.0 g (30.8 mmol) 2-Fluorphenylhydrazin-Hydrochlorid, 3.27 g (26.7 mmol) Ethoxymethylenmalonsäuredinitril und 11.3 ml (81.3 mmol) Triethylamin 5.13 g (88% Reinheit, 84% d.Th.) des gewünschten Produktes erhalten.

10 MS (ESI pos): $m/z = 203$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 6.7$ (s, 2H), 7.3-7.6 (m, 4H), 7.8 (s, 1H) ppm.

Beispiel 12A

5-Amino-1-(2-chlorphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonitril



15 Analog zur Herstellung von Beispiel 1A werden ausgehend von 5.0 g (27.1 mmol) 2-Chlorphenylhydrazin-Hydrochlorid, 3.31 g (27.1 mmol) Ethoxymethylenmalonsäuredinitril und 11.3 ml (81.3 mmol) Triethylamin 4.64 g (78% d.Th.) des gewünschten Produktes erhalten.

20

Fp.: 135°C

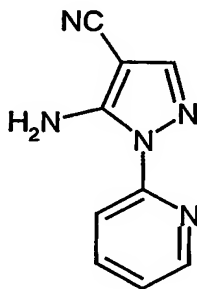
MS (ESI pos): $m/z = 219 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 6.6$ (s, 2H), 7.45-7.75 (m, 4H), 7.8 (s, 1H) ppm.

5

Beispiel 13A

5-Amino-1-(2-pyridinyl)-1H-pyrazol-4-carbonitril



- 10 Analog zur Herstellung von Beispiel 1A werden ausgehend von 3.0 g (26.7 mmol, 97% Reinheit) 2-Hydrazinopyridin, 3.26 g (26.7 mmol) Ethoxymethylenmalonsäuredinitril und 7.4 ml (53.3 mmol) Triethylamin 2.3 g (46.6% d.Th.) des gewünschten Produktes erhalten.

Fp.: 193°C

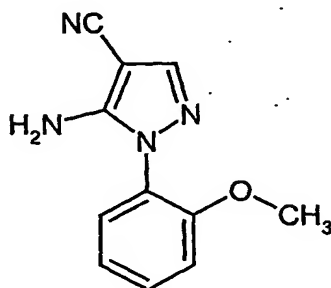
15

MS (ESI pos): $m/z = 186 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7.35$ (m, 1H), 7.8-8.12 (m, 3H), 8.15 (s, 2H), 8.5 (m, 1H) ppm.

Beispiel 14A

5-Amino-1-(2-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonitril



Analog zur Herstellung von Beispiel 1A werden ausgehend von 4.1 g (18 mmol) 2-Methoxyphenylhydrazin-Hydrochlorid, 2.19 g (18 mmol) Ethoxymethylenmalonsäuredinitril und 10 ml (71.9 mmol) Triethylamin 3.5 g (88% d.Th.) des gewünschten Produktes erhalten.

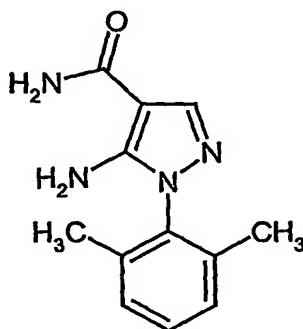
Fp.: 129°C

MS (ESI pos): $m/z = 215 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3.8$ (s, 3H), 6.3 (s, 2H), 7.05 (t, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.5 (t, 1H), 7.7 (s, 1H) ppm.

Beispiel 15A

5-Amino-1-(2,6-dimethylphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonsäureamid



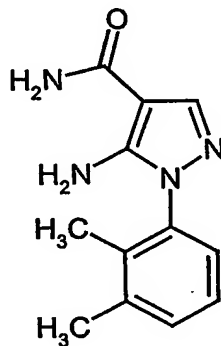
2 g (9.4 mmol) 5-Amino-1-(2,6-dimethylphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonitril (Beispiel 1A) werden in 25 ml Ethanol gelöst und mit einer Mischung aus 20 ml 30%-igem Wasserstoffperoxid und 40 ml 25%-igem Ammoniak versetzt. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur und engt anschließend am Rotationsverdampfer die Lösung bis auf ca. 15 ml ein. Die dabei entstehende ölige Emulsion wird in Dichlormethan aufgenommen. Man wäscht mehrfach mit Wasser und gesättigter Natriumthiosulfat-Lösung. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels präparativer HPLC gereinigt (YMC Gel ODS-AQ S 5/15 μ m; Eluent A: Wasser, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0 min 30% B, 5 min 30% B, 50 min 95% B). Es werden 0.88 g (40% d.Th.) des Produktes als farb-
loser Feststoff erhalten.

LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.6$ min.

MS (ESI pos): $m/z = 231$ ($M+H$)⁺.

15 Beispiel 16A

5-Amino-1-(2,3-dimethylphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonsäureamid



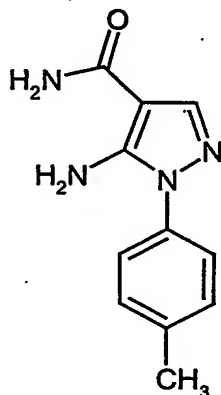
20 Analog zur Herstellung von Beispiel 15A werden aus 1.5 g (7.1 mmol) 5-Amino-1-(2,3-dimethylphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonitril (Beispiel 2A) in einer Mischung aus 25 ml Ethanol, 10 ml 30%-igem Wasserstoffperoxid und 40 ml 25%-igem Ammoniak 1.29 g (70% d.Th.) des gewünschten Produktes erhalten.

LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.7$ min.

25 MS (ESI pos): $m/z = 231$ ($M+H$)⁺.

Beispiel 17A

5-Amino-1-(4-methylphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonsäureamid



5

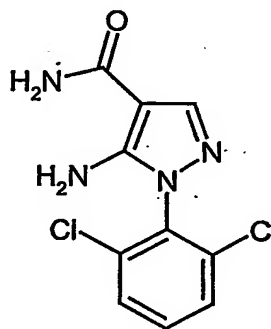
Analog zur Herstellung von Beispiel 15A werden aus 2 g (10.1 mmol) 5-Amino-1-(4-methylphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonitril (Beispiel 3A) in einer Mischung aus 25 ml Ethanol, 20 ml 30%-igem Wasserstoffperoxid und 40 ml 25%-igem Ammoniak 1.02 g (47% d.Th.) des gewünschten Produktes erhalten.

10 LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.7$ min.

MS (ESI pos): $m/z = 217$ ($M+H$)⁺.

Beispiel 18A

5-Amino-1-(2,6-dichlorphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonsäureamid



15

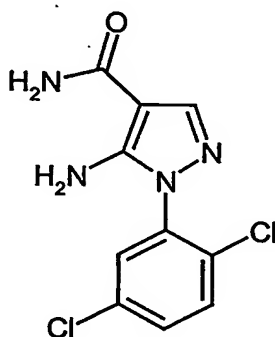
Analog zur Herstellung von Beispiel 15A werden aus 2 g (7.9 mmol) 5-Amino-1-(2,6-dichlorphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonitril (Beispiel 4A) in einer Mischung aus 25 ml Ethanol, 10 ml 30%-igem Wasserstoffperoxid und 40 ml 25%-igem Ammoniak 1.6 g (74% d.Th.) des gewünschten Produktes durch Kristallisation aus der Reaktionslösung erhalten.

LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.5$ min.

MS (ESI pos): $m/z = 271$ ($M+H$)⁺.

Beispiel 19A

5-Amino-1-(2,5-dichlorphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonsäureamid



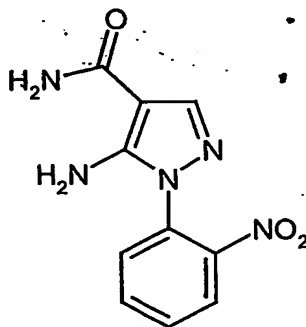
Analog zur Herstellung von Beispiel 15A werden aus 2 g (7.9 mmol) 5-Amino-1-(2,5-dichlorphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonitril (Beispiel 5A) in einer Mischung aus 25 ml Ethanol, 18 ml 30%-igem Wasserstoffperoxid und 40 ml 25%-igem Ammoniak 2.02 g (94% d.Th.) des gewünschten Produktes durch Kristallisation aus der Reaktionslösung erhalten.

LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.8$ min.

MS (ESI pos): $m/z = 271$ ($M+H$)⁺.

Beispiel 20A

5-Amino-1-(2-nitrophenyl)-1H-pyrazol-4-carbonsäureamid



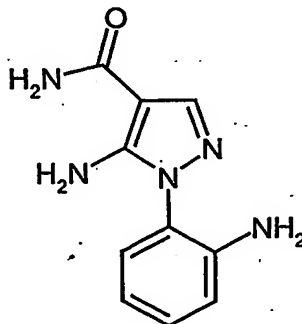
Analog zur Herstellung von Beispiel 15A werden aus 1.5 g (6.5 mmol) 5-Amino-1-(2-nitrophenyl)-1H-pyrazol-4-carbonitril (Beispiel 6A) in einer Mischung aus 25 ml Ethanol, 16 ml 30%-igem Wasserstoffperoxid und 40 ml 25%-igem Ammoniak 1.4 g (86% d.Th.) des gewünschten Produktes durch Kristallisation aus der Reaktionslösung erhalten.

LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.3$ min.

MS (ESI pos): $m/z = 248$ ($M+H$)⁺.

Beispiel 21A

5-Amino-1-(2-aminophenyl)-1H-pyrazol-4-carbonsäureamid



1.28 g (5.27 mmol) 5-Amino-1-(2-nitrophenyl)-1H-pyrazol-4-carbonsäureamid (Beispiel 20A) werden in 30 ml Essigsäureethylester vorgelegt und mit 5.8 g

(25.8 mmol) Zinn(II)chlorid-Dihydrat 16 h lang bei 70°C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Lösung mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung auf pH 9-10 gebracht. Die dabei ausfallenden Zinnsalze werden über Kieselgur abfiltriert. Das Filtrat wird mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 0.82 g (72% d.Th.) des gewünschten Produktes.

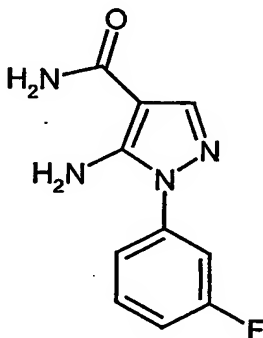
LC-MS (Methode 4): $R_t = 3.0$ min.

MS (ESI pos): $m/z = 218$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 5.04$ (s, 2H), 6.00 (s, 2H), 6.66 (m, 1H), 6.89 (m, 1H), 7.03 (m, 2H), 7.92 (s, 1H) ppm.

Beispiel 22A

5-Amino-1-(3-fluorphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonsäureamid



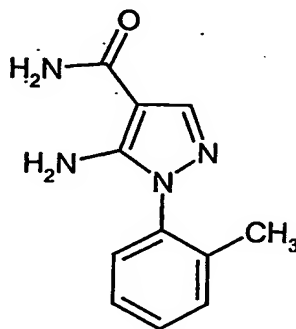
Analog zur Herstellung von Beispiel 15A werden aus 1.3 g (6.4 mmol) 5-Amino-1-(3-fluorphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonitril (Beispiel 7A) in einer Mischung aus 25 ml Ethanol, 10 ml 30%-igem Wasserstoffperoxid und 40 ml 25%-igem Ammoniak 1.1 g (75% d.Th.) des gewünschten Produktes durch Kristallisation aus der Reaktionslösung erhalten.

LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.6$ min.

MS (ESI pos): $m/z = 221$ ($M+H$)⁺.

Beispiel 23A

5-Amino-1-(2-methylphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonsäureamid

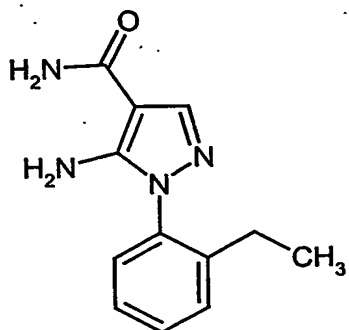


5 40.0 g (201.8 mmol) 5-Amino-1-(2-methylphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonitril (Beispiel 8A) werden unter Eiskühlung vorsichtig mit 300 ml 96%-iger Schwefelsäure versetzt. Anschließend wird auf 40°C erhitzt und 2 h lang bei dieser Temperatur gerührt. Nach dem Abkühlen wird auf 2 l Eiswasser gegossen und vorsichtig mit 50%-iger Natriumhydroxid-Lösung neutralisiert. Nach dreimaliger Extraktion mit Essigsäureethylester (jeweils 2 l) werden die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck abdestilliert. Es werden 36.0 g (82% d.Th.) Produkt (Reinheit >90%) erhalten, welches ohne weitere Aufreinigung in Folge-

10 reaktionen eingesetzt wird.

15 LC-MS (Methode 1): $R_t = 2.14$ min.

MS (ESI pos): $m/z = 217$ ($M+H$)⁺.

Beispiel 24A**5-Amino-1-(2-ethylphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonsäureamid**

5

10

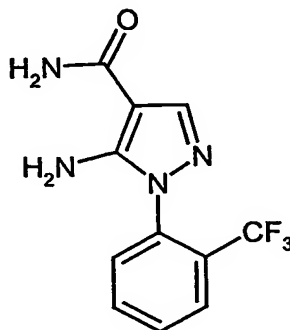
Analog zur Herstellung von Beispiel 15A werden aus 2.75 g (12.8 mmol) 5-Amino-1-(2-ethylphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonitril (Beispiel 9A) in einer Mischung aus 106 ml Ethanol, 27 ml 30%-igem Wasserstoffperoxid und 133 ml 25%-igem Ammoniak 2.58 g (87% d.Th.) des gewünschten Produktes nach Kieselgelchromatographie (Laufmittel Dichlormethan mit 0-10% Methanol) erhalten.

Fp.: 147°C

MS (ESI pos): $m/z = 231$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.0$ (t, 3H), 2.4 (q, 2H), 5.95 (s, 2H), 6.3 (breites d, 2H), 7.2-7.5 (m, 4H), 7.8 (s, 1H) ppm.

15

Beispiel 25A**5-Amino-1-(2-trifluormethylphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonsäureamid**

5

10

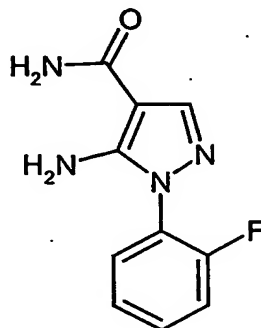
Analog zur Herstellung von Beispiel 15A werden aus 5.0 g (19.8 mmol) 5-Amino-1-(2-trifluormethylphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonitril (Beispiel 10A) in einer Mischung aus 195 ml Ethanol, 49 ml 30%-igem Wasserstoffperoxid und 244 ml 25%-igem Ammoniak 4.01 g (87% d.Th.) des gewünschten Produktes nach Kieselgelchromatographie (Laufmittel Dichlormethan mit 0-10% Methanol) erhalten.

Fp.: 186°C

MS (ESI pos): $m/z = 271$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 6.1$ (s, 2H), 7.0 (breites d, 2H), 7.45-8.0 (m, 5H) ppm.

15

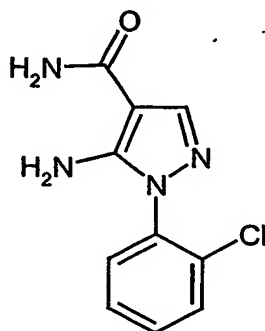
Beispiel 26A**5-Amino-1-(2-fluorphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonsäureamid**

Analog zur Herstellung von Beispiel 15A werden aus 5.0 g (21.9 mmol, 89% Reinheit) 5-Amino-1-(2-fluorphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonitril (Beispiel 11A) in einer Mischung aus 173 ml Ethanol, 43 ml 30%-igem Wasserstoffperoxid und 216 ml 25%-igem Ammoniak 3.89 g (81% d.Th.) des gewünschten Produktes nach Kieselgelchromatographie (Laufmittel Dichlormethan mit 0-10% Methanol) erhalten.

Fp.: 181°C

MS (ESI pos): $m/z = 221$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 6.2$ (s, 2H), 7.0 (breites d, 2H), 7.3-7.6 (m, 4H), 7.9 (s, 1H) ppm.

Beispiel 27A**5-Amino-1-(2-chlorphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonsäureamid**

Analog zur Herstellung von Beispiel 15A werden aus 4.6 g (21.0 mmol) 5-Amino-1-(2-chlorphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonitril (Beispiel 12A) in einer Mischung aus 159 ml Ethanol, 39 ml 30%-igem Wasserstoffperoxid und 198 ml 25%-igem Ammoniak 3.93 g (79% d.Th.) des gewünschten Produktes nach Kieselgelchromatographie (Laufmittel Dichlormethan mit 0-10% Methanol) erhalten.

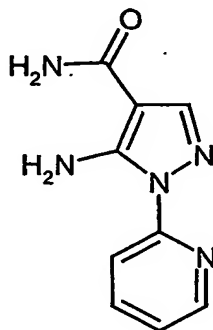
Fp.: 166°C

MS (ESI pos): $m/z = 237 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 6.1$ (s, 2H), 7.0 (breites d, 2H), 7.4-7.7 (m, 4H), 7.85 (s, 1H) ppm.

Beispiel 28A

5-Amino-1-(2-pyridinyl)-1H-pyrazol-4-carbonsäureamid



5

Analog zur Herstellung von Beispiel 15A werden aus 2.3 g (12.4 mmol) 5-Amino-1-(2-pyridinyl)-1H-pyrazol-4-carbonitril (Beispiel 13A) in einer Mischung aus 90 ml Ethanol, 23 ml 30%-igem Wasserstoffperoxid und 113 ml 25%-igem Ammoniak 2.28 g (90% d.Th.) des gewünschten Produktes nach Kieselgelchromatographie (Laufmittel Dichlormethan mit 0-10% Methanol) erhalten.

10

Fp.: 218°C

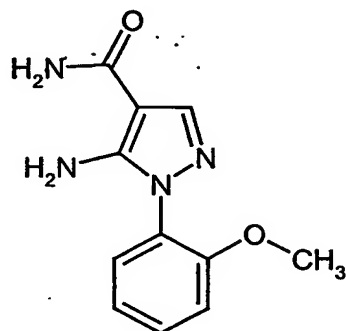
MS (DCI): $m/z = 204 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7.1$ (breites d, 2H), 7.3 (dd, 1H), 7.5 (s, 2H), 7.85 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.0 (dd, 1H), 8.45 (d, 1H) ppm.

15

Beispiel 29A

5-Amino-1-(2-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonsäureamid



Analog zur Herstellung von Beispiel 15A werden aus 3.5 g (16.0 mmol, 98% Reinheit) 5-Amino-1-(2-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonitril (Beispiel 14A) in einer Mischung aus 172 ml Ethanol, 34 ml 30%-igem Wasserstoffperoxid und 137 ml 25%-igem Ammoniak 2.61 g (70% d.Th.) des gewünschten Produktes nach Kieselgelchromatographie (Laufmittel Dichlormethan mit 0-10% Methanol) erhalten.

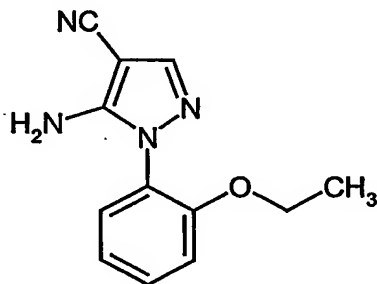
Fp.: 191°C

MS (ESI pos): $m/z = 233$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3.8$ (s, 3H), 5.9 (s, 2H), 7.0 (breites s, 2H), 7.05-7.55 (m, 4H), 7.8 (s, 1H) ppm.

Beispiel 30A

5-Amino-1-(2-ethoxyphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonitril



Analog zur Herstellung von Beispiel 1A werden ausgehend von 4.0 g (21.2 mmol) 2-Ethoxyphenylhydrazin-Hydrochlorid, 2.5 g (21.2 mmol) Ethoxymethylenmalonsäuredinitril und 8.8 ml (63.6 mmol) Triethylamin 2.9 g (59% d.Th.) des gewünschten Produktes erhalten.

5 LC-MS (Methode 1): $R_t = 2.32$ min.

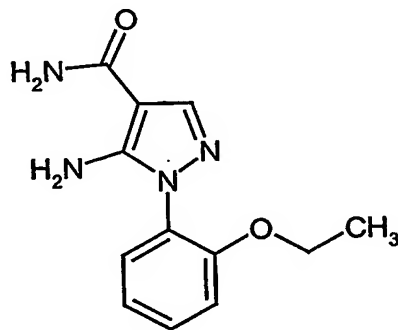
MS (ESI pos): $m/z = 229$ (M+H)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.25$ (t, 3H), 4.08 (q, 2H), 6.37 (s, 2H), 7.04 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.71 (s, 1H) ppm.

10

Beispiel 31A

5-Amino-1-(2-ethoxyphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonsäureamid



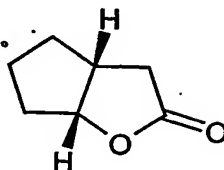
15

Analog zur Herstellung von Beispiel 15A werden aus 2.5 g (10.9 mmol) 5-Amino-1-(2-ethoxyphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonitril (Beispiel 30A) in einer Mischung aus 20 ml Ethanol, 10 ml 30%-igem Wasserstoffperoxid und 10 ml 25%-igem Ammoniak 2.2 g (84% d.Th.) des gewünschten Produktes erhalten.

LC-MS (Methode 4): $R_t = 1.73$ min.

20

MS (ESI pos): $m/z = 247$ (M+H)⁺.

Beispiel 32A*cis*-Hexahydro-2*H*-cyclopenta[*b*]furan-2-on

5

10

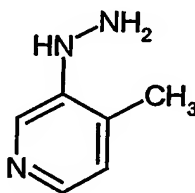
32 ml konzentrierte Schwefelsäure (96%-ig) werden auf -10°C gekühlt. Anschließend werden langsam 5.0 g (39.6 mmol) 2-Cyclopenten-1-yllessigsäure zudosiert und die Reaktionsmischung 1 h bei gleicher Temperatur gerührt. Es wird auf 100 ml Eiswasser gegossen und mit 100 ml Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel vorsichtig abdestilliert. Man erhält 2.9 g des racemischen Lactons in 70%-iger Reinheit (LC-MS), welches als Rohprodukt weiter eingesetzt wird.

MS (ESI pos): $m/z = 127$ ($M+H$)⁺.

15

Beispiel 33A

3-Hydrazino-4-methylpyridin



20

Eine Lösung von 4.0 g (37 mmol) 3-Amino-4-methylpyridin in 19 ml 6 N Salzsäure wird unter Kühlung im Eis-Kochsalz-Bad mit 2.55 ml einer 2.5 M wässrigen Natriumnitrit-Lösung versetzt. Die resultierende Diazoniumsalz-Lösung wird bei -10°C bis -15°C langsam zu einer Lösung von 21 g (111 mmol) Zinn(II)chlorid in 26 ml Salzsäure getropft. Die Lösung wird über Nacht im Kühlschrank stehen-

25

gelassen, um die Reaktion zu vervollständigen. Der ausgefallene Feststoff wird abge-

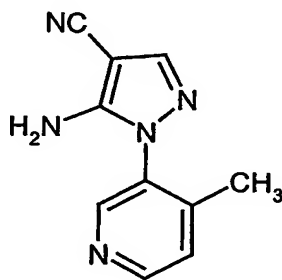
saugt, in 26 ml Wasser suspendiert, mit konzentrierter Natronlauge basisch gestellt und filtriert. Das Filtrat wird zehnmal mit je 20 ml Dichlormethan extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Nach Trocknung im Hochvakuum erhält man 1.45 g (31% d.Th.) des gewünschten Produkts als farbloses Öl.

MS (ESI pos): $m/z = 124 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 2.05$ (s, 3H), 4.05 (s, 2H), 6.4 (s, 1H), 6.9 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 8.3 (s, 1H) ppm.

Beispiel 34A

5-Amino-1-(4-methylpyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-carbonitril



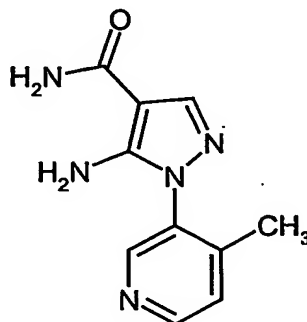
Analog zur Herstellung von Beispiel 1A werden ausgehend von 1.44 g (11.7 mmol) 3-Hydrazino-4-methylpyridin (Beispiel 33A), 1.47 g (11.7 mmol) Ethoxymethylmalonsäuredinitril und 4.9 ml (35 mmol) Triethylamin 1.75 g (75% d.Th.) des gewünschten Produktes erhalten.

MS (ESI pos): $m/z = 200 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 2.1$ (s, 3H), 6.7 (s, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.8 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 8.55 (d, 1H) ppm.

Beispiel 35A

- 5-Amino-1-(4-methylpyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-carbonsäureamid



5

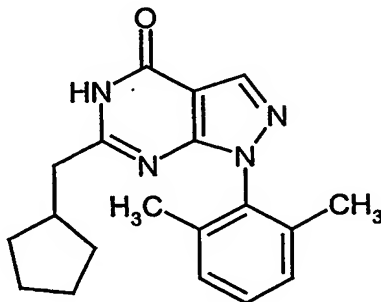
Analog zur Herstellung von Beispiel 15A werden aus 1.75 g (8.78 mmol) 5-Amino-1-(4-methylpyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-carbonitril (Beispiel 34A) in einer Mischung aus 105 ml Ethanol, 9.2 ml 30%-igem Wasserstoffperoxid und 84 ml 25%-igem Ammoniak 1.75 g (91% d.Th.) des gewünschten Produktes erhalten.

10 MS (ESI pos): $m/z = 218$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 2.1$ (s, 3H), 6.2 (s, 2H), 6.6-7.5 (2 breite s, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.9 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 8.5 (d, 1H) ppm.

Ausführungsbeispiele:**Beispiel 1**

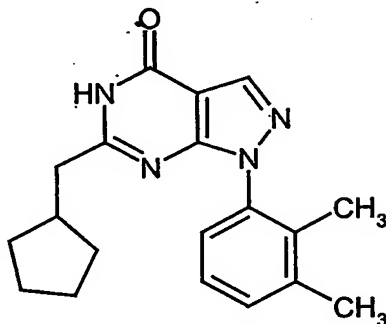
6-Cyclopentylmethyl-1-(2,6-dimethylphenyl)-1,5-dihydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-on



0.1 g (0.43 mmol) 5-Amino-1-(2,6-dimethylphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonsäureamid (Beispiel 15A) werden unter Argon in 6 ml absolutem Ethanol gelöst und mit 0.24 g (1.7 mmol) Cyclopentylessigsäuremethylester und 0.17 g (4.34 mmol) 60%-igem Natriumhydrid (Suspension in Mineralöl) versetzt. Man erhitzt die Reaktionsmischung über Nacht zum Rückfluss. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird mit konzentrierter Salzsäure angesäuert. Das dabei ausfallende Natriumchlorid wird abfiltriert. Das Filtrat wird im Vakuum eingeeengt und der verbleibende Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt (YMC Gel ODS-AQ S 5/15 µm; Eluent A: Wasser, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0 min 30% B, 5 min 30% B, 50 min 95% B). Es werden 74 mg (53% d.Th.) des Produktes als farbloser Feststoff erhalten. LC-MS (Methode 3): $R_t = 3.79$ min. MS (ESI pos): $m/z = 323$ ($M+H$)⁺.

Beispiel 2

6-Cyclopentylmethyl-1-(2,3-dimethylphenyl)-1,5-dihydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-on



0.1 g (0.43 mmol) 5-Amino-1-(2,3-dimethylphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonsäureamid (Beispiel 16A) werden unter Argon in 6 ml absolutem Ethanol gelöst und mit 0.24 g (1.7 mmol) Cyclopentylessigsäuremethylester und 0.17 g (4.34 mmol) 60%-igem Natriumhydrid (Suspension in Mineralöl) versetzt. Man erhitzt die Reaktionsmischung über Nacht zum Rückfluss. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird mit konzentrierter Salzsäure angesäuert. Die dabei ausfallende Mischung aus Natriumchlorid und dem Produkt wird abfiltriert und mehrfach mit Wasser und Diethylether gewaschen. Nach Trocknen im Hochvakuum werden 69 mg (49% d.Th.) des Produktes als farbloser Feststoff erhalten.

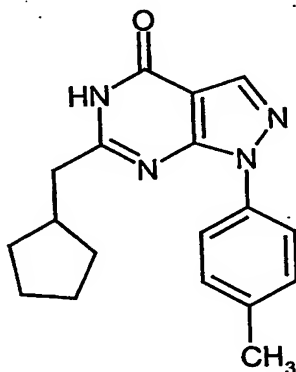
LC-MS (Methode 3): $R_t = 3.57$ min.

MS (ESI pos): $m/z = 323$ (M+H)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.17$ (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.59 (m, 4H), 1.87 (s, 3H), 2.19 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.54 (d, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.36 (d, 1H), 8.21 (s, 1H), 12.12 (s, 1H) ppm.

Beispiel 3

6-Cyclopentylmethyl-1-(4-methylphenyl)-1,5-dihydropyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-on



5

Analog zur Herstellung von Beispiel 1 werden ausgehend von 0.88 g (0.41 mmol) 5-Amino-1-(4-methylphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonsäureamid (Beispiel 17A), 0.26 g (1.8 mmol) Cyclopentylelessigsäuremethylester und 0.16 g (4.09 mmol) 60%-igem Natriumhydrid 97 mg (68% d.Th.) des gewünschten Produktes als farbloser Feststoff erhalten.

10

LC-MS (Methode 3): $R_t = 4.09$ min.

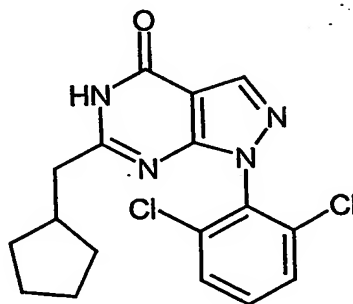
MS (ESI pos): $m/z = 309$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.23$ (m, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.72 (m, 4H), 2.34 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.66 (d, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 12.27 (s, 1H) ppm.

15

Beispiel 4

6-Cyclopentylmethyl-1-(2,6-dichlorphenyl)-1,5-dihydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-on



5

10

Analog zur Herstellung von Beispiel 2 werden ausgehend von 0.1 g (0.37 mmol) 5-Amino-1-(2,6-dichlorphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonsäureamid (Beispiel 18A), 0.2 g (1.4 mmol) Cyclopentylelessigsäuremethylester und 0.14 g (3.6 mmol) 60%-igem Natriumhydrid 61 mg (45% d.Th.) des gewünschten Produktes als farbloser Feststoff erhalten.

LC-MS (Methode 3): $R_t = 3.73$ min.

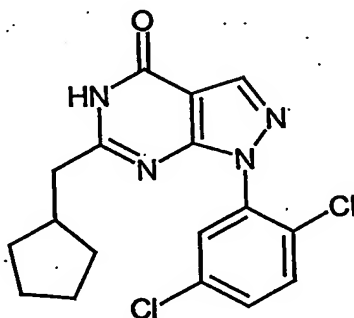
MS (ESI pos): $m/z = 363$ (M+H)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.15$ (m, 2H), 1.49 (m, 2H), 1.60 (m, 4H), 2.21 (m, 1H), 2.57 (d, 2H), 7.60 (m, 2H), 7.69 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 12.51 (s, 1H) ppm.

15

Beispiel 5

6-Cyclopentylmethyl-1-(2,5-dichlorphenyl)-1,5-dihydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-on



20

Analog zur Herstellung von Beispiel 1 werden ausgehend von 0.1 g (0.37 mmol) 5-Amino-1-(2,5-dichlorphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonsäureamid (Beispiel 19A), 0.2 g (1.4 mmol) Cyclopentylelessigsäuremethylester und 0.14 g (3.6 mmol) 60%-igem Natriumhydrid 32 mg (23% d.Th.) des gewünschten Produktes als farbloser Feststoff erhalten.

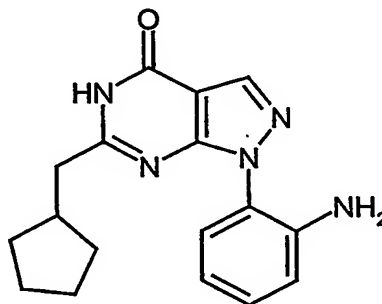
LC-MS (Methode 3): $R_t = 4.0$ min.

MS (ESI pos): $m/z = 363$ (M+H)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.15$ (m, 2H), 1.49 (m, 2H), 1.60 (m, 4H), 2.22 (m, 1H), 2.55 (d, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.32 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 12.39 (s, 1H) ppm.

Beispiel 6

1-(2-Aminophenyl)-6-cyclopentylmethyl-1,5-dihydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-on



Analog zur Herstellung von Beispiel 1 werden ausgehend von 0.1 g (0.46 mmol) 5-Amino-1-(2-aminophenyl)-1H-pyrazol-4-carbonsäureamid (Beispiel 21A), 0.19 g (1.4 mmol) Cyclopentylelessigsäuremethylester und 0.18 g (4.6 mmol) 60%-igem Natriumhydrid 61 mg (42% d.Th.) des gewünschten Produktes als farbloser Feststoff erhalten.

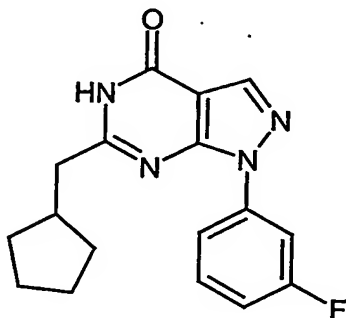
LC-MS (Methode 4): $R_t = 3.9$ min.

MS (ESI pos): $m/z = 310$ (M+H)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.17$ (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.56 (m, 4H), 2.19 (m, 1H), 2.52 (d, 2H), 6.12 (s, 2H), 6.64 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 7.05 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 12.47 (s, 1H) ppm.

Beispiel 7

6-Cyclopentylmethyl-1-(3-fluorphenyl)-1,5-dihydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-on



Analog zur Herstellung von Beispiel 1 werden ausgehend von 0.1 g (0.45 mmol) 5-Amino-1-(3-fluorphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonsäureamid (Beispiel 22A), 0.26 g (1.8 mmol) Cyclopentylessigsäuremethylester und 0.18 g (4.5 mmol) 60%-igem Natriumhydrid 82 mg (58% d.Th.) des gewünschten Produktes als farbloser Feststoff erhalten.

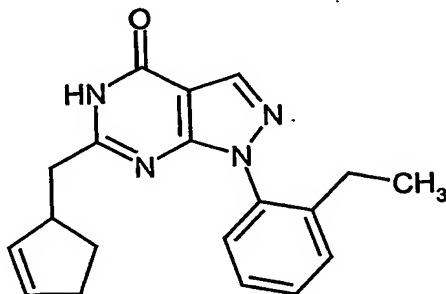
LC-MS (Methode 3): $R_t = 3.74$ min.

MS (ESI pos): $m/z = 313$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.12$ (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.75 (m, 4H), 2.34 (m, 1H), 2.69 (d, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 8.00 (m, 2H), 8.31 (s, 1H), 12.37 (s, 1H) ppm.

Beispiel 8

6-(2-Cyclopenten-1-ylmethyl)-1-(2-ethylphenyl)-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin-4-on



5

Analog zur Herstellung von Beispiel 1 werden ausgehend von 0.15 g (0.65 mmol) 5-Amino-1-(2-ethylphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonsäureamid (Beispiel 24A), 0.27 g (1.95 mmol) 2-Cyclopenten-1-yllessigsäuremethylester und 0.13 g (3.2 mmol) 60%-igem Natriumhydrid 64 mg (31% d.Th.) des gewünschten Produktes als farbloser Feststoff erhalten.

10

Fp.: 146°C

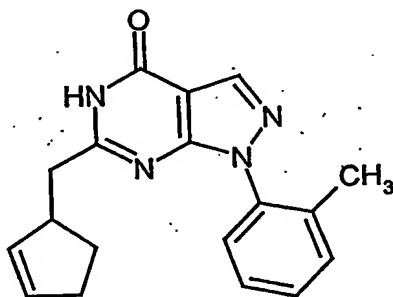
MS (ESI pos): $m/z = 321$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 0.95$ (t, 3H), 1.45 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 2.1-2.75 (m, 6H), 3.0 (m, 1H), 5.5-5.8 (m, 2H), 7.25-7.5 (m, 4H), 8.2 (s, 1H), 12.2 (s, 1H) ppm.

15

Beispiel 9

6-(2-Cyclopenten-1-ylmethyl)-1-(2-methylphenyl)-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin-4-on



20

Analog zur Herstellung von Beispiel 1 werden ausgehend von 0.12 g (0.56 mmol) 5-Amino-1-(2-methylphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonsäureamid (Beispiel 23A), 0.24 g (1.7 mmol) 2-Cyclopenten-1-yllessigsäuremethylester und 0.11 g (2.8 mmol) 60%-igem Natriumhydrid 44 mg (26% d.Th.) des gewünschten Produktes als farbloser Feststoff erhalten.

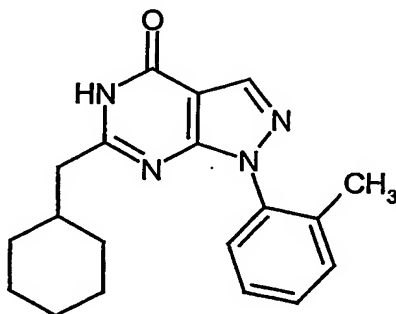
Fp.: 179°C

MS (ESI pos): $m/z = 307 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.45$ (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 2.1 (s, 3H), 2.1-2.75 (m, 4H), 3.05 (m, 1H), 5.5-5.8 (m, 2H), 7.3-7.5 (m, 4H), 8.25 (s, 1H), 12.2 (s, 1H) ppm.

Beispiel 10

6-Cyclohexylmethyl-1-(2-methylphenyl)-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-on



Analog zur Herstellung von Beispiel 1 werden ausgehend von 0.15 g (0.68 mmol) 5-Amino-1-(2-methylphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonsäureamid (Beispiel 23A), 0.35 g (2.04 mmol) Cyclohexylelessigsäureethylester und 0.136 g (3.4 mmol) 60%-igem Natriumhydrid 65 mg (29% d.Th.) des gewünschten Produktes als farbloser Feststoff erhalten.

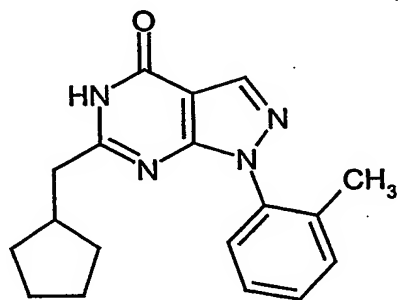
Fp.: 169°C

MS (ESI pos): $m/z = 323 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 0.9$ -1.3 (m, 5H), 1.5-1.9 (m, 6H), 2.1 (s, 3H), 2.45 (d, 2H), 7.3-7.5 (m, 4H), 8.2 (s, 1H), 12.2 (s, 1H) ppm.

Beispiel 11

6-Cyclopentylmethyl-1-(2-methylphenyl)-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-on



Analog zur Herstellung von Beispiel 1 werden ausgehend von 0.1 g (0.46 mmol) 5-Amino-1-(2-methylphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonsäureamid (Beispiel 23A), 0.237 g (92% Reinheit, 1.39 mmol) Cyclopentylessigsäureethylester und 0.093 g (2.32 mmol) 60%-igem Natriumhydrid 43 mg (30% d.Th.) des gewünschten Produktes als farbloser Feststoff erhalten.

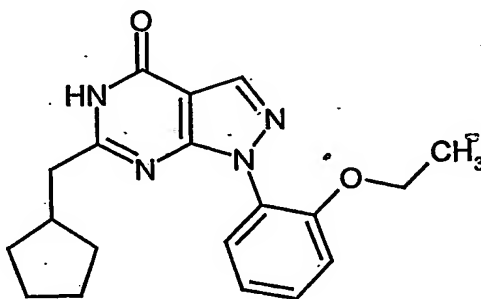
Fp.: 181°C

MS (ESI pos): $m/z = 309$ (M+H)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.1-1.55$ (m, 8H), 2.1 (s, 3H), 2.2 (m, 1H), 2.55 (d, 2H), 7.3-7.5 (m, 4H), 8.2 (s, 1H), 12.15 (s, 1H) ppm.

Beispiel 12

6-Cyclopentylmethyl-1-(2-ethoxyphenyl)-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-on



Analog zur Herstellung von Beispiel 1 werden ausgehend von 0.1 g (0.41 mmol) 5-Amino-1-(2-ethoxyphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonsäureamid (Beispiel 31A), 0.231 g (1.6 mmol) Cyclopentylessigsäureethylester und 0.162 g (4.1 mmol) 60%-igem Natriumhydrid 73 mg (52% d.Th.) des gewünschten Produktes als farbloser Feststoff erhalten.

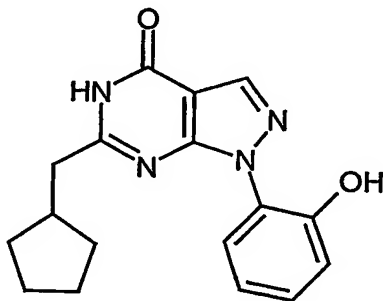
LC-MS (Methode 3): $R_t = 3.5$ min.

MS (ESI pos): $m/z = 339$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.10$ (t, 3H), 1.22 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.59 (m, 4H), 1.96 (m, 1H), 2.54 (d, 2H), 4.02 (q, 2H), 7.08 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 12.06 (s, 1H) ppm.

Beispiel 13

6-Cyclopentylmethyl-1-(2-hydroxyphenyl)-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin-4-on



Es werden 0.2 g (0.59 mmol) 6-Cyclopentylmethyl-1-(2-ethoxyphenyl)-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-on (Beispiel 12) mit 4 ml 1 M Bortribromid-Lösung in Dichlormethan versetzt und die Reaktionsmischung 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Hydrolyse mit Wasser wird mit Dichlormethan extrahiert. Das Produkt wird mittels präparativer HPLC gereinigt (YMC Gel-ODS-AQ S 5/15 μ m; Eluent A: Wasser, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0 min 30% B, 5 min 30% B, 50 min 95% B). Es werden 0.167 g (91% d.Th.) des Produktes als farbloser Feststoff erhalten.

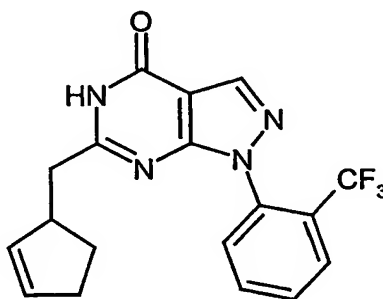
LC-MS (Methode 4): $R_t = 2.54$ min.

MS (ESI pos): $m/z = 311$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.17 (m, 2H), 1.42 (m, 6H), 2.19 (m, 1H), 2.54 (d, 2H), 6.93 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 12.12 (s, 1H) ppm.

5 **Beispiel 14**

6-(2-Cyclopenten-1-ylmethyl)-1-[2-(trifluormethyl)phenyl]-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-on



10

Analog zur Herstellung von Beispiel 1 werden ausgehend von 0.15 g (0.56 mmol) 5-Amino-1-[2-(trifluormethyl)phenyl]-1H-pyrazol-4-carbonsäureamid (Beispiel 25A), 0.233 g (1.67 mmol) 2-Cyclopenten-1-ylessigsäuremethylester und 0.111 g (2.78 mmol) 60%-igem Natriumhydrid 57 mg (29% d.Th.) des gewünschten Produktes als farbloser Feststoff erhalten.

15

Fp.: 153°C

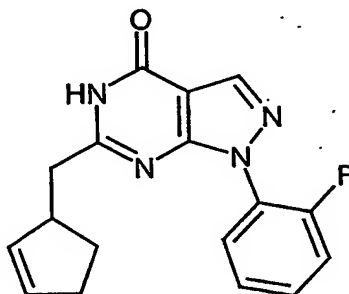
MS (ESI pos): m/z = 361 (M+H)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.45 (m, 1H), 1.9 (m, 1H), 2.1-2.4 (m, 2H), 2.45-2.7 (m, 2H), 3.0 (m, 1H), 5.5-5.8 (m, 2H), 7.6 (d, 1H), 7.75-8.0 (m, 3H), 8.25 (s, 1H), 12.2 (s, 1H) ppm.

20

Beispiel 15

6-(2-Cyclopenten-1-ylmethyl)-1-(2-fluorphenyl)-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin-4-on



Analog zur Herstellung von Beispiel 1 werden ausgehend von 0.15 g (0.66 mmol) 5-Amino-1-(2-fluorphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonsäureamid (Beispiel 26A), 0.279 g (1.99 mmol) 2-Cyclopenten-1-yllessigsäuremethylester und 0.133 g (2.78 mmol) 60%-igem Natriumhydrid 77 mg (37% d.Th.) des gewünschten Produktes als farb-
loser Feststoff erhalten.

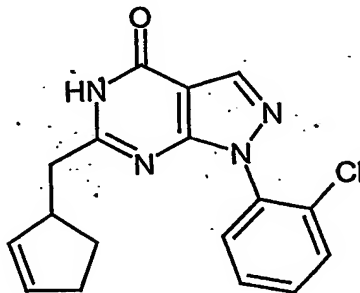
Fp.: 163°C

MS (ESI pos): $m/z = 311$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.5$ (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 2.1-2.45 (m, 2H), 2.45-2.7 (m, 2H), 3.0 (m, 1H), 5.6-5.8 (m, 2H), 7.3-7.7 (m, 4H), 8.3 (s, 1H), 12.3 (s, 1H) ppm.

Beispiel 16

6-(2-Cyclopenten-1-ylmethyl)-1-(2-chlorphenyl)-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin-4-on



Analog zur Herstellung von Beispiel 1 werden ausgehend von 0.15 g (0.63 mmol) 5-Amino-1-(2-chlorphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonsäureamid (Beispiel 27A), 0.266 g (1.90 mmol) 2-Cyclopenten-1-yllessigsäuremethylester und 0.127 g (3.17 mmol) 60%-igem Natriumhydrid 50 mg (24% d.Th.) des gewünschten Produktes als farb-
 5 loser Feststoff erhalten.

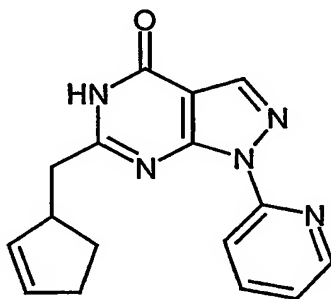
Fp.: 150°C

MS (ESI pos): $m/z = 327 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.5$ (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 2.1-2.4 (m, 2H), 2.5-2.7 (m, 2H), 3.05 (m, 1H), 5.6-5.8 (m, 2H), 7.5-7.8 (m, 4H), 8.25 (s, 1H), 12.2 (s, 1H) ppm.
 10

Beispiel 17

6-(2-Cyclopenten-1-ylmethyl)-1-(2-pyridinyl)-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin-4-on



Analog zur Herstellung von Beispiel 1 werden ausgehend von 0.15 g (0.74 mmol) 5-Amino-1-(2-pyridinyl)-1H-pyrazol-4-carbonsäureamid (Beispiel 28A), 0.31 g (2.21 mmol) 2-Cyclopenten-1-yllessigsäuremethylester und 0.147 g (3.69 mmol) 60%-igem Natriumhydrid 76 mg (35% d.Th.) des gewünschten Produktes als farb-
 20 loser Feststoff erhalten.

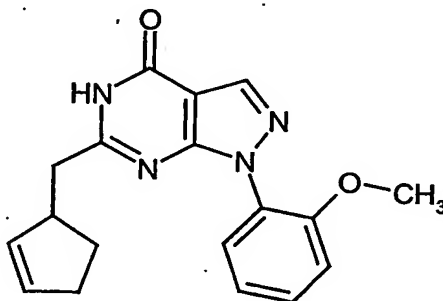
Fp.: 239°C

MS (ESI pos): $m/z = 294 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.55$ (m, 1H), 2.0 (m, 1H), 2.15-2.45 (m, 2H), 2.55-2.75 (m, 2H), 3.15 (m, 1H), 5.65-5.8 (m, 2H), 7.5 (dd, 1H), 8.0 (d, 1H), 8.05 (m, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.6 (d, 1H), 12.3 (s, 1H) ppm.
 25

Beispiel 18

6-(2-Cyclopenten-1-ylmethyl)-1-(2-methoxyphenyl)-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-on



Analog zur Herstellung von Beispiel 1 werden ausgehend von 0.15 g (0.65 mmol) 5-Amino-1-(2-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonsäureamid (Beispiel 29A), 0.272 g (1.94 mmol) 2-Cyclopenten-1-ylelessigsäuremethylester und 0.129 g (3.23 mmol) 60%-igem Natriumhydrid 82 mg (39% d.Th.) des gewünschten Produktes als farb-
loser Feststoff erhalten.

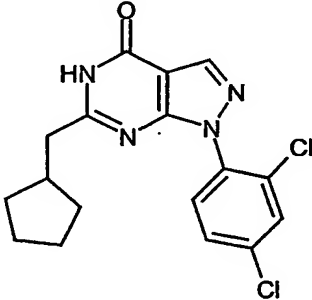
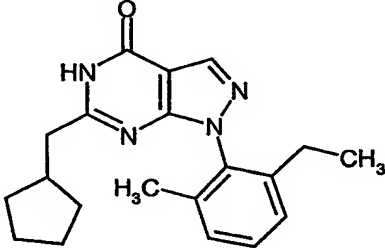
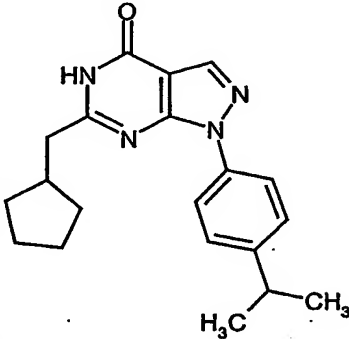
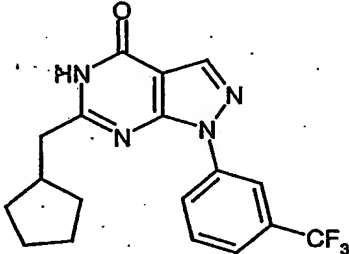
Fp.: 182°C

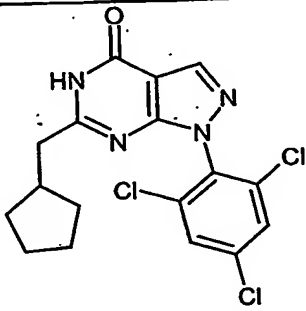
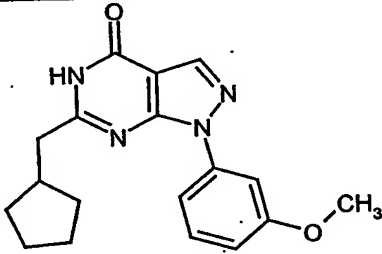
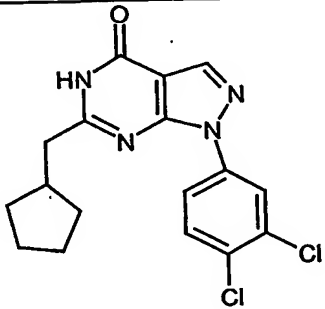
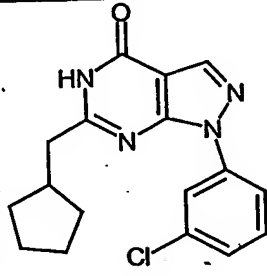
MS (ESI pos): $m/z = 323 (M+H)^+$

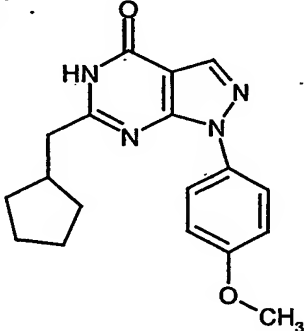
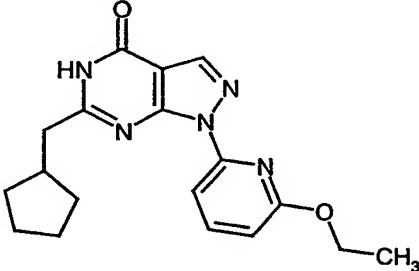
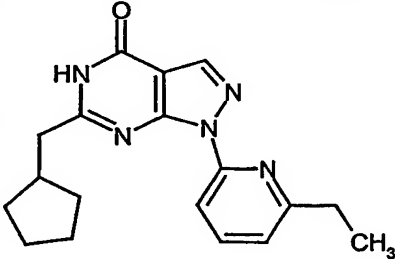
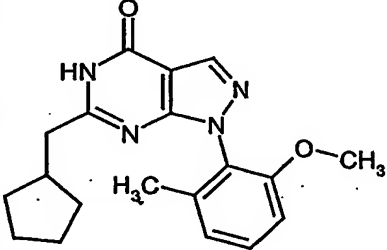
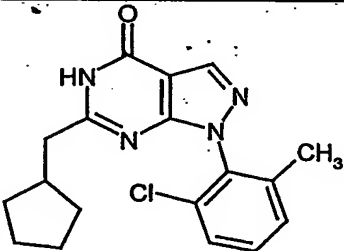
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.5$ (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 2.1-2.45 (m, 2H), 2.45-2.75 (m, 2H), 3.05 (m, 1H), 3.0 (s, 3H), 5.6-5.8 (m, 2H), 7.0-7.55 (m, 4H), 8.2 (s, 1H), 12.15 (s, 1H) ppm.

Die in der folgenden Tabelle 2 aufgeführten Ausführungsbeispiele 19 – 31 werden ebenso wie die entsprechenden Ausgangsverbindungen in Analogie zu den zuvor beschriebenen Beispielen erhalten:

Tabelle 2:

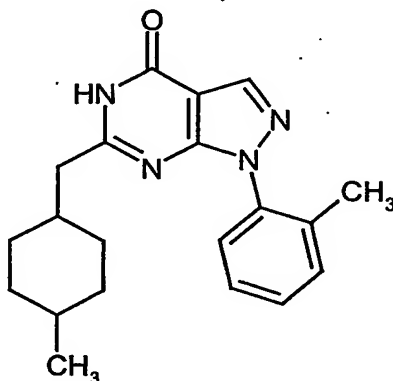
Bsp.- Nr.	Struktur	Ausbeute [% d.Th.]	MS: m/z [M+H] ⁺	R _t [min]	LC-MS- Methode
19		14.1	364	4.05	3
20		29.8	337	3.97	3
21		26.1	337	4.52	3
22		48.5	363	4.39	3

Bsp.- Nr.	Struktur	Ausbeute [% d.Th.]	MS: m/z [M+H] ⁺	R _t [min]	LC-MS- Methode
23		14.6	398	4.20	3
24		78.7	325	3.88	3
25		28.4	364	4.70	3
26		48.9	329	4.30	3

Bsp.- Nr.	Struktur	Ausbeute [% d.Th.]	MS: m/z [M+H] ⁺	R _t [min]	LC-MS- Methode
27		60.1	325	3.79	3
28		10.5	340	3.61	1
29		7.9	324	4.00	4
30		48.8	339	4.10	4
31		38.8	343	3.07	1

Beispiel 32

6-[(4-Methylcyclohexyl)methyl]-1-(2-methylphenyl)-1,5-dihydropyrazolo[3,4-d]-pyrimidin-4-on



150 mg (0.69 mmol) 5-Amino-1-(2-methylphenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamid (Beispiel 23A) und 130 mg (0.83 mmol) 2-(4-Methylcyclohexyl)-essigsäure werden mit 3 ml Polyphosphorsäuretrimethylsilylester versetzt und 3 h lang bei 130°C gerührt. Das heiße Reaktionsgemisch wird auf 20 ml Wasser gegeben und anschließend mit Dichlormethan extrahiert (2 x 20 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (20 ml) und mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung (20 ml) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt mittels präparativer HPLC aufgereinigt (YMC Gel ODS-AQ S 5/15 µm; Eluent A: Wasser, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0 min 30% B, 5 min 30% B, 50 min 95% B). Es werden 182 mg (78% d.Th.) des Produktes erhalten.

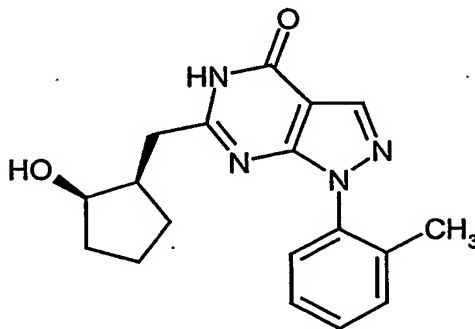
LC-MS (Methode 3): $R_t = 4.09$ min.

MS (ESI pos): $m/z = 337$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 0.68-0.90$ (5H), $0.99-1.61$ (8H), $1.98-2.07$ (4H), 2.16 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), $7.28-7.51$ (m, 3H), 8.26 (s, 1H), 10.27 (s, 1H) ppm.

Beispiel 33

6-[[[(1,2-*cis*)-2-Hydroxycyclopentyl]methyl]-1-(2-methylphenyl)-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-on (*Racemat*)



5

10

15

20

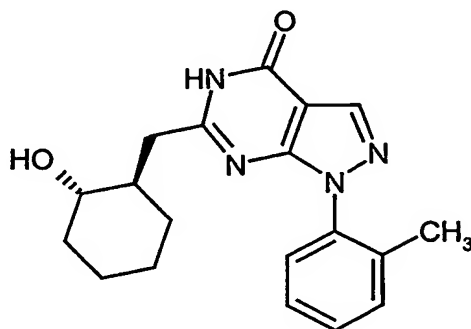
200 mg (0.93 mmol) 5-Amino-1-(2-methylphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonsäureamid (Beispiel 23A) und 525 mg *cis*-Hexahydro-2*H*-cyclopenta[*b*]furan-2-on (ca. 70%-ig, Beispiel 32A) werden unter Argon in 10 ml absolutem Ethanol gelöst und mit 315 mg (4.6 mmol) Natriumethylat versetzt. Man erhitzt die Reaktionsmischung über Nacht zum Rückfluss. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird mit 25 ml Wasser hydrolysiert und anschließend mit Essigsäureethylester (2 x 25 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels präparativer HPLC aufgereinigt (YMC Gel ODS-AQ S 5/15 μ m; Eluent A: Wasser, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0 min 30% B, 5 min 30% B, 50 min 95% B). Es werden 90 mg (30% d.Th.) des gewünschten Produktes erhalten.

MS (ESI pos): $m/z = 325$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 1.28-1.74$ (7H), 2.07 (s, 3H), 2.55 (dd, 1H), 2.80 (dd, 1H), 3.97 (m, 1H), 4.43 (d, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.43 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 12.07 (s, 1H) ppm.

Beispiel 34

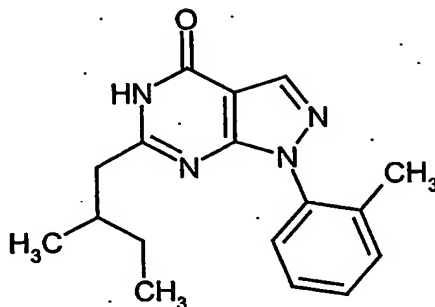
6-{[(1,2-*trans*)-2-Hydroxycyclohexyl]methyl}-1-(2-methylphenyl)-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-on



- 200 mg (0.93 mmol) 5-Amino-1-(2-methylphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonsäureamid (Beispiel 23A) und 583 mg (4.16 mmol) *rac*-Hexahydro-1-benzofuran-2(3H)-on (Gemisch der *cis*- und *trans*-Diastereomere; Herstellung siehe z.B. K.F. Podraza et al., *J. Heterocycl. Chem.* 1987, 24, 293-295) werden unter Argon in 10 ml absolutem Ethanol gelöst und mit 315 mg (4.6 mmol) Natriumethylat versetzt. Man erhitzt die Reaktionsmischung über Nacht zum Rückfluss. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird mit 25 ml Wasser hydrolysiert und anschließend mit Essigsäureethylester (2 x 25 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels präparativer HPLC aufgereinigt (YMC Gel ODS-AQ S 5/15 μ m; Eluent A: Wasser, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0 min 30% B, 5 min 30% B, 50 min 95% B). Es werden 68 mg (21% d.Th.) des gewünschten Produktes erhalten.
- MS (ESI pos): $m/z = 339$ ($M+H$)⁺
- ¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 0.97$ (m, 2H), 1.15 (m, 2H), 2.51 (d, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.81 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.26 (dd, 1H), 2.99-3.10 (2H), 4.61 (d, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.44 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 12.11 (s, 1H) ppm.

Beispiel 35

6-(2-Methylbutyl)-1-(2-methylphenyl)-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-on (*Racemat*)



Analog zur Herstellung von Beispiel 1 werden ausgehend von 0.8 g (3.7 mmol) 5-Amino-1-(2-methylphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonsäureamid (Beispiel 23A), 2.72 g (98% Reinheit, 18.5 mmol) 3-Methylvaleriansäureethylester und 0.740 g (24 mmol) 60%-igem Natriumhydrid 784 mg (71% d.Th.) des gewünschten Produktes als farb-
 10 loser Feststoff erhalten.

Fp.: 132°C

MS (ESI pos): $m/z = 297$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 0.8$ (m, 6H), 1.1-1.4 (m, 2H), 1.9 (m, 1H), 2.1 (s, 3H), 2.4 (dd, 1H), 2.55 (dd, 1H), 7.3-7.5 (m, 4H), 8.2 (s, 1H), 12.2 (s, 1H) ppm.

Beispiel 35-1

6-(2-Methylbutyl)-1-(2-methylphenyl)-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-on (*Enantiomer I*)

20 Das Racemat aus Beispiel 35 (380 mg) wird mittels HPLC an einer chiralen stationären Phase [basierend auf dem chiralen Selektor Poly(N-methacryloyl-L-leucin-L-menthylamid), zum Prinzip der Herstellung und Verwendung siehe EP-A-379 917; 380 mm x 100 mm Säule, Fluss 100 ml/min, Temperatur 24°C, Laufmittel: iso-Hexan / Ethylacetat 20:80] in die Enantiomeren getrennt. Beispiel 35-1 ist das
 25 unter diesen Bedingungen schneller eluierende Enantiomer I ($R_t = 15.2$ min).

Fp.: 122°C

Beispiel 35-2

6-(2-Methylbutyl)-1-(2-methylphenyl)-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-on (*Enantiomer II*)

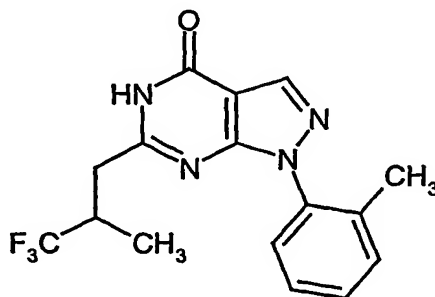
5

Das Racemat aus Beispiel 35 (380 mg) wird mittels HPLC an einer chiralen stationären Phase [basierend auf dem chiralen Selektor Poly(N-methacryloyl-L-leucin-L-menthylamid), zum Prinzip der Herstellung und Verwendung siehe EP-A-379 917; 380 mm x 100 mm Säule, Fluss 100 ml/min, Temperatur 24°C, Laufmittel: iso-Hexan / Ethylacetat 20:80] in die Enantiomeren getrennt. Beispiel 35-2 ist das unter diesen Bedingungen langsamer eluierende Enantiomer II ($R_t = 18.1$ min).

Fp.: 122°C

Beispiel 36

15 1-(2-Methylphenyl)-6-(3,3,3-trifluor-2-methylpropyl)-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-on (*Racemat*)



20 Analog zur Herstellung von Beispiel 1 werden ausgehend von 0.2 g (0.92 mmol) 5-Amino-1-(2-methylphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonsäureamid (Beispiel 23A), 0.852 g (4.62 mmol) 3-Methyl-4,4,4-trifluorbuttersäureethylester und 0.129 g (3.24 mmol) 60%-igem Natriumhydrid 216 mg (69% d.Th.) des gewünschten Produktes als farb-
loser Feststoff erhalten.

25 Fp.: 160°C

MS (ESI pos): $m/z = 337$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.1 (d, 3H), 2.1 (s, 3H), 2.7 (dd, 1H), 2.85-3.0 (m, 2H), 7.3-7.5 (m, 4H), 8.3 (s, 1H), 12.4 (s, 1H) ppm.

Beispiel 36-1

5 1-(2-Methylphenyl)-6-(3,3,3-trifluor-2-methylpropyl)-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-on (*Enantiomer I*)

Das Racemat aus Beispiel 36 (180 mg) wird mittels HPLC an einer chiralen stationären Phase (Säule: Chiralpak AD, 250 mm x 20 mm; Fluss: 20 ml/min; Temperatur: 24°C; Laufmittel: iso-Hexan / iso-Propanol 92:8) in die Enantiomeren getrennt. Beispiel 36-1 ist das unter diesen Bedingungen schneller eluierende Enantiomer I (R_t = 10.37 min).

Fp.: 154°C

15 **Beispiel 36-2**

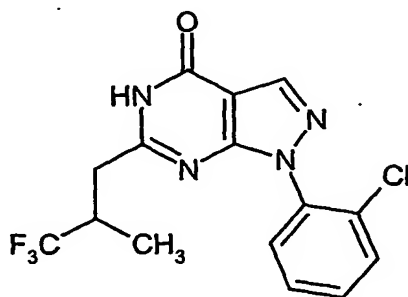
1-(2-Methylphenyl)-6-(3,3,3-trifluor-2-methylpropyl)-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-on (*Enantiomer II*)

Das Racemat aus Beispiel 36 (180 mg) wird mittels HPLC an einer chiralen stationären Phase (Säule: Chiralpak AD, 250 mm x 20 mm; Fluss: 20 ml/min; Temperatur: 24°C; Laufmittel: iso-Hexan / iso-Propanol 92:8) in die Enantiomeren getrennt. Beispiel 36-2 ist das unter diesen Bedingungen langsamer eluierende Enantiomer II (R_t = 11.73 min).

Fp.: 153°C

Beispiel 37

1-(2-Chlorphenyl)-6-(3,3,3-trifluor-2-methylpropyl)-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-on (*Racemat*)



Analog zur Herstellung von Beispiel 1 werden ausgehend von 0.3 g (1.27 mmol) 5-Amino-1-(2-chlorphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonsäureamid (Beispiel 27A), 1.17 g (6.34 mmol) 3-Methyl-4,4,4-trifluorbuttersäureethylester und 0.254 g (6.34 mmol) 60%-igem Natriumhydrid 321 mg (69% d.Th.) des gewünschten Produktes als farb-
loser Feststoff erhalten.

Fp.: 166°C

MS (ESI pos): m/z = 357 (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.1 (d, 3H), 2.7 (dd, 1H), 2.85-3.0 (m, 2H), 7.5-7.8 (m, 4H), 8.3 (s, 1H), 12.4 (s, 1H) ppm.

Beispiel 37-1

1-(2-Chlorphenyl)-6-(3,3,3-trifluor-2-methylpropyl)-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-on (*Enantiomer I*)

Das Racemat aus Beispiel 37 (240 mg) wird mittels HPLC an einer chiralen stationären Phase (Säule: Chiralpak AD, 250 mm x 20 mm; Fluss: 20 ml/min; Temperatur: 24°C; Laufmittel: iso-Hexan / iso-Propanol 92:8) in die Enantiomeren getrennt. Beispiel 37-1 ist das unter diesen Bedingungen schneller eluierende Enantiomer I (R_t = 11.92 min).

Fp.: 220°C

Beispiel 37-2

1-(2-Chlorphenyl)-6-(3,3,3-trifluor-2-methylpropyl)-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-on (*Enantiomer II*)

5

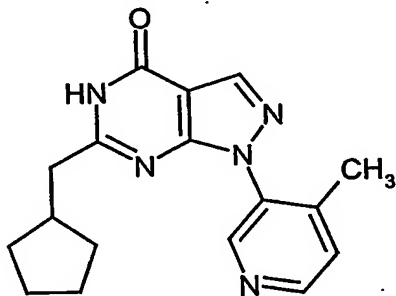
Das Racemat aus Beispiel 37 (240 mg) wird mittels HPLC an einer chiralen stationären Phase (Säule: Chiralpak AD, 250 mm x 20 mm; Fluss: 20 ml/min; Temperatur: 24°C; Laufmittel: iso-Hexan / iso-Propanol 92:8) in die Enantiomeren getrennt. Beispiel 37-2 ist das unter diesen Bedingungen langsamer eluierende Enantiomer II ($R_t = 12.67$ min).

Fp.: 218°C

Beispiel 38

6-Cyclopentylmethyl-1-(4-methylpyridin-3-yl)-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-on

15



Analog zur Herstellung von Beispiel 1 werden ausgehend von 0.1 g (0.45 mmol) 5-Amino-1-(4-methylpyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-carbonsäureamid (Beispiel 35A), 0.353 g (2.26 mmol) Cyclopentylelessigsäureethylester und 0.09 g (2.26 mmol) 60%-igem Natriumhydrid 102 mg (73% d.Th.) des gewünschten Produktes als farbloser Feststoff erhalten.

Fp.: 206°C

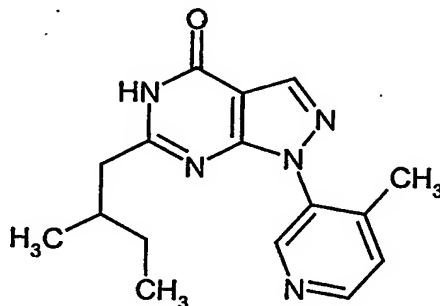
MS (ESI pos): $m/z = 310$ ($M+H$)⁺

25

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.1-1.8$ (m, 8H), 2.2 (s, 3H), 2.22 (m, 1H), 2.6 (d, 2H), 7.5 (d, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.6 (m, 2H), 12.3 (s, 1H) ppm.

Beispiel 39

6-(2-Methylbutyl)-1-(4-methylpyridin-3-yl)-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin-4-on (*Racemat*)



Analog zur Herstellung von Beispiel 1 werden ausgehend von 0.2 g (0.92 mmol) 5-Amino-1-(4-methylpyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-carbonsäureamid (Beispiel 35A), 0.677 g (4.6 mmol) 3-Methylvaleriansäureethylester und 0.184 g (4.6 mmol) 60%-igem Natriumhydrid 186 mg (68% d.Th.) des gewünschten Produktes als farbloser Feststoff erhalten.

Fp.: 149°C

MS (ESI pos): $m/z = 298$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 0.8$ (m, 6H), 1.1-1.4 (m, 2H), 1.9 (m, 1H), 2.2 (s, 3H), 2.4 (dd, 1H), 2.6 (dd, 1H), 7.5 (d, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.6 (m, 2H), 12.25 (s, 1H) ppm.

Beispiel 39-1

6-(2-Methylbutyl)-1-(4-methylpyridin-3-yl)-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin-4-on (*Enantiomer I*)

Das Racemat aus Beispiel 39 (160 mg) wird mittels HPLC an einer chiralen stationären Phase [basierend auf dem chiralen Selektor Poly(N-methacryloyl-L-leucin-L-menthylamid), zum Prinzip der Herstellung und Verwendung siehe EP-A-379 917; 380 mm x 75 mm Säule, Fluss 100 ml/min, Temperatur 24°C, Laufmittel:

iso-Hexan / Ethylacetat 30:70] in die Enantiomeren getrennt. Beispiel 39-1 ist das unter diesen Bedingungen schneller eluierende Enantiomer I.

Fp.: 149°C

$R_t = 7.25$ min [chiraler Selektor Poly(N-methacryloyl-L-leucin-L-menthylamid), 250 mm x 4.6 mm Säule; Fluss 1 ml/min; Temperatur 24°C; Laufmittel Ethylacetat].

Beispiel 39-2

6-(2-Methylbutyl)-1-(4-methylpyridin-3-yl)-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin-4-on (*Enantiomer II*)

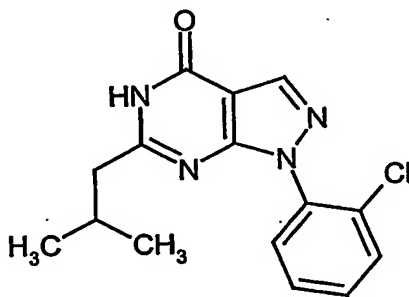
Das Racemat aus Beispiel 39 (160 mg) wird mittels HPLC an einer chiralen stationären Phase [basierend auf dem chiralen Selektor Poly(N-methacryloyl-L-leucin-L-menthylamid), zum Prinzip der Herstellung und Verwendung siehe EP-A-379 917; 380 mm x 75 mm Säule, Fluss 100 ml/min, Temperatur 24°C, Laufmittel: iso-Hexan / Ethylacetat 30:70] in die Enantiomeren getrennt. Beispiel 39-2 ist das unter diesen Bedingungen langsamer eluierende Enantiomer II.

Fp.: 148°C

$R_t = 8.0$ min [chiraler Selektor Poly(N-methacryloyl-L-leucin-L-menthylamid), 250 mm x 4.6 mm Säule; Fluss 1 ml/min; Temperatur 24°C; Laufmittel Ethylacetat].

Beispiel 40

1-(2-Chlorphenyl)-6-(2-methylpropyl)-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-on



Analog zur Herstellung von Beispiel 1 werden ausgehend von 0.1 g (0.42 mmol) 5-Amino-1-(2-chlorphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonsäureamid (Beispiel 27A), 0.344 g (2.96 mmol) 3-Methylbuttersäureethylester und 0.059 g (1.48 mmol) 60%-igem Natriumhydrid 57 mg (45% d.Th.) des gewünschten Produktes als farbloser Feststoff erhalten.

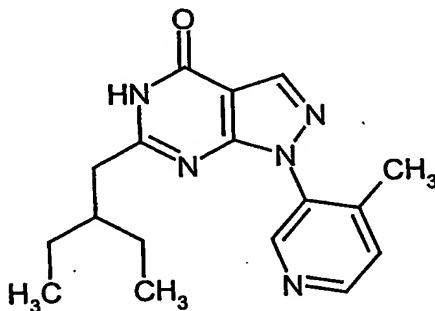
Fp.: 204°C

MS (ESI pos): $m/z = 303$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 0.9$ (d, 6H), 2.05 (m, 1H), 2.45 (d, 2H), 7.5-7.8 (m, 4H), 8.3 (s, 1H), 12.3 (s, 1H) ppm.

Beispiel 41

6-(2-Ethylbutyl)-1-(4-methylpyridin-3-yl)-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-on



Analog zur Herstellung von Beispiel 1 werden ausgehend von 0.08 g (0.37 mmol) 5-Amino-1-(4-methylpyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-carbonsäureamid (Beispiel 35A), 0.303 g (1.84 mmol) 3-Ethylvaleriansäureethylester und 0.074 g (1.84 mmol) 60%-igem Natriumhydrid 56 mg (49% d.Th.) des gewünschten Produktes als farbloser Feststoff erhalten.

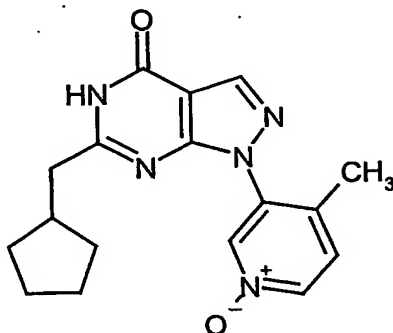
Fp.: 143°C

MS (ESI pos): $m/z = 312$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 0.8$ (t, 6H), 1.3 (m, 4H), 1.8 (m, 1H), 2.2 (s, 3H), 2.5 (d, 2H), 7.5 (d, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.6 (m, 2H), 12.3 (s, 1H) ppm.

Beispiel 42

6-Cyclopentylmethyl-1-(4-methyl-1-oxidopyridin-3-yl)-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-on



5

10

15

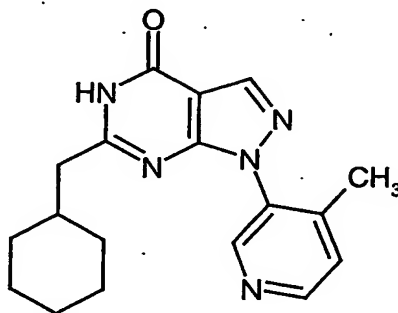
Eine Lösung von 40 mg (0.13 mmol) 6-Cyclopentylmethyl-1-(4-methylpyridin-3-yl)-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-on (Beispiel 38) in 2 ml Dichlormethan wird bei Raumtemperatur mit 48 mg (70% Reinheit, 0.195 mmol) meta-Chlorperbenzoesäure versetzt und über Nacht gerührt. Anschließend wird für 1.5 h bei 40°C gerührt, bis die Umsetzung laut Reaktionskontrolle (DC) vollständig ist. Zur Aufarbeitung wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und die Mischung dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Das Rohprodukt wird über präparative HPLC gereinigt. Man erhält 32 mg (76% d.Th.) des gewünschten Produkts als farblosen Feststoff.

MS (ESI pos): $m/z = 310$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.1-1.8$ (m, 8H), 2.2 (s, 3H), 2.22 (m, 1H), 2.6 (d, 2H), 7.5 (d, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.6 (m, 2H), 12.3 (s, 1H) ppm.

Beispiel 43

6-Cyclohexylmethyl-1-(4-methylpyridin-3-yl)-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin-4-on



Analog zur Herstellung von Beispiel 1 werden ausgehend von 0.08 g (0.37 mmol) 5-Amino-1-(4-methylpyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-carbonsäureamid (Beispiel 35A), 0.32 g (1.84 mmol) Cyclohexyleessigsäureethylester und 0.074 g (1.84 mmol) 60%-igem Natriumhydrid 68 mg (73% d.Th.) des gewünschten Produktes als farbloser Feststoff erhalten.

Fp.: 206°C

MS (ESI pos): $m/z = 324 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 0.8-1.3$ (m, 6H), 1.5-1.9 (m, 5H), 2.2 (s, 3H), 2.5 (d, 2H), 7.5 (d, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.6 (m, 2H), 12.25 (s, 1H) ppm.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können folgendermaßen in pharmazeutische Zubereitungen überführt werden:

Tablette:

Zusammenfassung:

100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung, 50 mg Lactose (Monohydrat) 50 mg Maisstärke (nativ), 10 mg Polyvinylpyrrolidon (PVP 25) (Fa. BASF, Ludwigshafen, Deutschland) und 2 mg Magnesiumstearat.

Tablettengewicht 212 mg, Durchmesser 8 mm, Wölbungsradius 12 mm.

Herstellung:

Die Mischung aus erfindungsgemäßer Verbindung, Lactose und Stärke wird mit einer 5 %igen Lösung (m/m) des PVPs in Wasser granuliert. Das Granulat wird nach dem Trocknen mit dem Magnesiumstearat 5 Minuten gemischt. Diese Mischung wird mit einer üblichen Tablettenpresse verpresst (Format der Tablette siehe oben). Als Richtwert für die Verpressung wird eine Presskraft von 15 kN verwendet.

Oral applizierbare Suspension:**Zusammensetzung:**

1000 mg der erfindungsgemäßen Verbindung, 1000 mg Ethanol (96 %), 400 mg Rhodigel® (Xanthan gum der Firma FMC, Pennsylvania, USA) und 99 g Wasser.

Einer Einzeldosis von 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung entsprechen 10 ml orale Suspension.

Herstellung:

Das Rhodigel wird in Ethanol suspendiert, die erfindungsgemäße Verbindung wird der Suspension zugeführt. Unter Rühren erfolgt die Zugabe des Wassers. Bis zum Abschluß der Quellung des Rhodigels wird ca. 6 h gerührt.

Oral applizierbare Lösung:**Zusammenfassung:**

500 mg der erfindungsgemäßen Verbindung, 2,5 g Polysorbat und 97 g Polyethylenglycol 400. Einer Einzeldosis von 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung entsprechen 20 g orale Lösung.

Herstellung:

Die erfindungsgemäße Verbindung wird in der Mischung aus Polyethylenglycol und Polysorbat unter Rühren suspendiert. Der Rührvorgang wird bis zur vollständigen Auflösung der erfindungsgemäßen Verbindung fortgesetzt.

i.v.Lösung:

5 Die erfindungsgemäße Verbindung wird in einer Konzentration unterhalb der Sättigungslöslichkeit in einem physiologisch verträglichen Lösungsmittel (z.B. isotonische Kochsalzlösung, Glucoselösung 5 % und/oder PEG 400 Lösung 30 %. Die Lösung wird steril filtriert und sterile und pyrogenfreie Injektionsbehältnisse aufgefüllt.

Intravenös applizierbare Lösung:

Zusammensetzung:

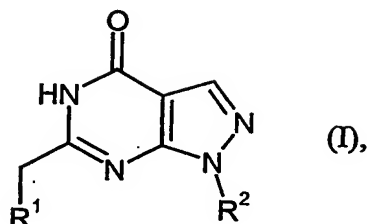
10 1 mg der erfindungsgemäßen Verbindung, 15 g Polyethylenglykol 400 und 250 g Wasser für Injektionszwecke.

Herstellung:

15 Die erfindungsgemäße Verbindung wird zusammen mit Polyethylenglykol 400 in dem Wasser unter Rühren gelöst. Die Lösung wird sterilfiltriert (Porendurchmesser 0,22 µm) und unter aseptischen Bedingungen in hitzesterilisierte Infusionsflaschen abgefüllt. Diese werden mit Infusionsstopfen und Bordelkappen verschlossen.

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel



in welcher

R^1 C₁-C₈-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl oder C₃-C₈-Cycloalkyl, wobei C₁-C₈-Alkyl gegebenenfalls mit Oxo substituiert ist, und wobei C₁-C₈-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl und C₃-C₈-Cycloalkyl gegebenenfalls mit bis zu 3 Resten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Hydroxycarbonyl, Cyano, Amino, Nitro, Hydroxy, C₁-C₆-Alkylamino, Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C₆-C₁₀-Arylcarbonylamino, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, C₆-C₁₀-Arylaminocarbonyl, Heteroarylaminocarbonyl, Heteroarylcarbonylamino, C₁-C₆-Alkylsulfonylamino, C₁-C₆-Alkylsulfonyl, C₁-C₆-Alkylthio substituiert sind,

wobei

C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylamino, C₆-C₁₀-Arylcarbonylamino, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, C₆-C₁₀-Arylaminocarbonyl, Heteroarylaminocarbonyl, Heteroarylcarbonylamino, C₁-C₆-Alkylsulfonylamino, C₁-C₆-Alkylsulfonyl und C₁-C₆-Alkylthio gegebenenfalls mit ein bis drei Resten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Cyano, Halogen,

Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Hydroxycarbonyl und einer Gruppe der Formel $-NR^3R^4$,

wobei

R^3 und R^4 unabhängig voneinander Wasserstoff oder C_1 - C_6 -Alkyl,

oder

R^3 und R^4 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, 5- bis 8-gliedriges Heterocyclen bedeuten,

substituiert sind,

R^2 Phenyl oder Heteroaryl, wobei Phenyl mit 1 bis 3 Resten und Heteroaryl gegebenenfalls mit 1 bis 3 Resten jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, Hydroxycarbonyl, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Amino, Nitro, Hydroxy, C_1 - C_6 -Alkylamino, Halogen, C_6 - C_{10} -Arylcarbonylamino, C_1 - C_6 -Alkylcarbonylamino, C_1 - C_6 -Alkylaminocarbonyl, C_1 - C_6 -Alkoxycarbonyl, C_6 - C_{10} -Arylamino-carbonyl, Heteroarylaminocarbonyl, Heteroarylcarbonylamino, C_1 - C_6 -Alkylsulfonylamino, C_1 - C_6 -Alkylsulfonyl, C_1 - C_6 -Alkylthio substituiert sind,

wobei C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, C_1 - C_6 -Alkylamino, C_6 - C_{10} -Aryl-carbonylamino, C_1 - C_6 -Alkylcarbonylamino, C_1 - C_6 -Alkylaminocarbonyl, C_1 - C_6 -Alkoxycarbonyl, C_6 - C_{10} -Arylamino-carbonyl, Heteroarylaminocarbonyl, Heteroarylcarbonylamino, C_1 - C_6 -Alkylsulfonylamino, C_1 - C_6 -Alkylsulfonyl und C_1 - C_6 -Alkylthio gegebenenfalls mit ein bis drei Resten unabhängig

voneinander ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Cyano, Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Hydroxycarbonyl und einer Gruppe der Formel $-NR^3R^4$,

5

wobei

R^3 und R^4 die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

substituiert sind,

10

bedeuten, sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei

15

R^1 C_1 - C_8 -Alkyl, C_2 - C_6 -Alkenyl, C_2 - C_6 -Alkynyl oder C_3 - C_8 -Cycloalkyl, welche gegebenenfalls mit bis zu 3 Resten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, Hydroxycarbonyl, Cyano, Amino, Nitro, Hydroxy, C_1 - C_6 -Alkylamino, Halogen, C_6 - C_{10} -Arylcarbonylamino, C_1 - C_6 -Alkylcarbonylamino, C_1 - C_6 -Alkylaminocarbonyl, C_1 - C_6 -Alkoxycarbonyl, C_6 - C_{10} -Arylaminocarbonyl, Heteroarylaminocarbonyl, Heteroarylcarbonylamino, C_1 - C_6 -Alkylsulfonylamino, C_1 - C_6 -Alkylsulfonyl, C_1 - C_6 -Alkylthio substituiert sind,

20

25

wobei C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, C_1 - C_6 -Alkylamino, C_6 - C_{10} -Arylcarbonylamino, C_1 - C_6 -Alkylcarbonylamino, C_1 - C_6 -Alkylaminocarbonyl, C_1 - C_6 -Alkoxycarbonyl, C_6 - C_{10} -Arylaminocarbonyl, Heteroarylaminocarbonyl, Heteroarylcarbonylamino, C_1 - C_6 -Alkylsulfonylamino, C_1 - C_6 -Alkylsulfonyl und C_1 - C_6 -Alkylthio gegebenenfalls mit einem Rest ausgewählt aus der

30

Gruppe Hydroxy, Cyano, Halogen, Hydroxycarbonyl und einer Gruppe der Formel $-NR^3R^4$,

wobei

5

R^3 und R^4 unabhängig voneinander Wasserstoff oder C_1 - C_6 -Alkyl,

oder

R^3 und R^4 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, 5- bis 8-gliedriges Heterocyclyl bedeuten,

15

substituiert sind,

R^2 Phenyl oder Heteroaryl, wobei Phenyl mit 1 bis 3 Resten und Heteroaryl gegebenenfalls mit 1 bis 3 Resten jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, Hydroxycarbonyl, Cyano, Trifluormethyl, Amino, Nitro, Hydroxy, C_1 - C_6 -Alkylamino, Halogen, C_6 - C_{10} -Arylcarbonylamino, C_1 - C_6 -Alkylcarbonylamino, C_1 - C_6 -Alkylaminocarbonyl, C_1 - C_6 -Alkoxy-carbonyl, C_6 - C_{10} -Arylaminocarbonyl, Heteroarylaminocarbonyl, Heteroarylcarbonylamino, C_1 - C_6 -Alkylsulfonylamino, C_1 - C_6 -Alkylsulfonyl, C_1 - C_6 -Alkylthio substituiert sind,

20

25

wobei C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, C_1 - C_6 -Alkylamino, C_6 - C_{10} -Arylcarbonylamino, C_1 - C_6 -Alkylcarbonylamino, C_1 - C_6 -Alkylaminocarbonyl, C_1 - C_6 -Alkoxy-carbonyl, C_6 - C_{10} -Arylaminocarbonyl, Heteroarylaminocarbonyl, Heteroarylcarbonylamino, C_1 - C_6 -Alkylsulfonylamino, C_1 - C_6 -Alkylsulfonyl und C_1 - C_6 -

30

Alkylthio gegebenenfalls mit einem Rest ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Cyano, Halogen, Hydroxycarbonyl und einer Gruppe der Formel $-NR^3R^4$,

5

wobei

R^3 und R^4 die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

substituiert sind,

bedeuten, sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze.

3. Verbindungen nach Ansprüchen 1 und 2, wobei

15

R^1 C_1 - C_5 -Alkyl oder C_3 - C_6 -Cycloalkyl, welche gegebenenfalls mit bis zu 3 Resten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, Hydroxycarbonyl, Cyano, Amino, Hydroxy, C_1 - C_4 -Alkylamino, Trifluormethyl, Fluor, Chlor, Brom, C_6 - C_{10} -Arylcarbonylamino, C_1 - C_4 -Alkylcarbonylamino, C_1 - C_4 -Alkylaminocarbonyl, C_1 - C_4 -Alkoxycarbonyl, C_6 - C_{10} -Arylaminocarbonyl, Heteroarylaminocarbonyl, Heteroarylcarbonylamino, C_1 - C_4 -Alkylsulfonylamino, C_1 - C_4 -Alkylsulfonyl, C_1 - C_4 -Alkylthio substituiert sind,

20

25

wobei C_1 - C_4 -Alkyl und C_1 - C_4 -Alkoxy gegebenenfalls mit einem Rest ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Cyano, Fluor, Chlor, Brom, Hydroxycarbonyl und einer Gruppe der Formel $-NR^3R^4$,

30

wobei

R^3 und R^4 unabhängig voneinander Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl,

oder

R^3 und R^4 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl bedeuten,

substituiert sind,

R^2 Phenyl, Pyrimidyl, N-Oxidopyridyl oder Pyridyl, wobei Phenyl mit 1 bis 3 Resten und Pyrimidyl, N-Oxidopyridyl und Pyridyl gegebenenfalls mit 1 bis 3 Resten jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, Hydroxycarbonyl, Cyano, Trifluormethyl, Amino, Hydroxy, C_1 - C_4 -Alkylamino, Fluor, Chlor, Brom, C_6 - C_{10} -Arylcarbonylamino, C_1 - C_4 -Alkylcarbonylamino, C_1 - C_4 -Alkylaminocarbonyl, C_1 - C_4 -Alkoxycarbonyl, C_6 - C_{10} -Arylaminocarbonyl, Heteroarylaminocarbonyl, Heteroarylcarbonylamino, C_1 - C_4 -Alkylsulfonylamino, C_1 - C_4 -Alkylsulfonyl, C_1 - C_4 -Alkylthio substituiert sind,

wobei C_1 - C_4 -Alkyl und C_1 - C_4 -Alkoxy gegebenenfalls mit einem Rest ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Cyano, Fluor, Chlor, Brom, Hydroxycarbonyl und einer Gruppe der Formel -
 NR^3R^4 ,

wobei

R^3 und R^4 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen aufweisen,

substituiert sind,

bedeuten, sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze.

5

4. Verbindungen nach Ansprüchen 1 bis 3, wobei R^1 die in Ansprüchen 1 bis 3 angegebenen Bedeutungen aufweist und

R^2 Phenyl, N-Oxidopyridyl oder Pyridyl, wobei Phenyl mit 1 bis 3 Resten und Pyridyl und N-Oxidopyridyl gegebenenfalls mit 1 bis 3 Resten jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Methyl, Ethyl, 2-Propyl, Trifluormethyl, Methoxy, Ethoxy, Fluor und Chlor substituiert sind,

15

bedeutet, sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze.

5. Verbindungen nach Ansprüchen 1 bis 4, wobei

R^1 C_1 - C_5 -Alkyl oder C_5 - C_6 -Cycloalkyl, welche gegebenenfalls mit bis zu 3 Resten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe C_1 - C_4 -Alkyl, Trifluormethyl, Fluor, Hydroxy, Phenylcarbonylamino, C_1 - C_4 -Alkylcarbonylamino, C_1 - C_4 -Alkylaminocarbonyl oder Phenylaminocarbonyl substituiert sind,

20

25

R^2 Phenyl, N-Oxidopyridyl oder Pyridyl, wobei Phenyl mit 1 bis 3 Resten und Pyridyl und N-Oxidopyridyl gegebenenfalls mit 1 bis 3 Resten jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Methyl, Ethyl, 2-Propyl, Trifluormethyl, Methoxy, Ethoxy, Fluor und Chlor substituiert sind,

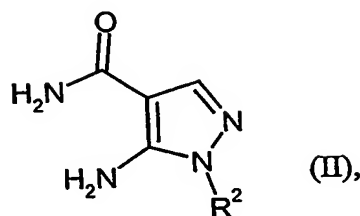
30

bedeuten, sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze.

6. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man

5

[A] Verbindungen der Formel

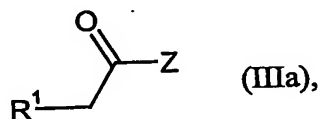


in welcher

10

R^2 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen hat,

durch Umsetzung mit einer Verbindung der Formel



15

in welcher R^1 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen hat,

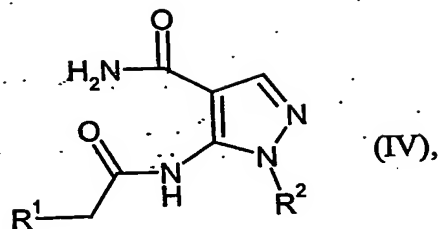
und

20

Z für Chlor oder Brom steht,

in einem inerten Lösemittel und in Anwesenheit einer Base zunächst in Verbindungen der Formel

25



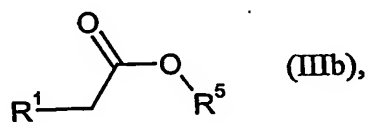
in welcher

R^1 und R^2 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

überführt, dann in einem inerten Lösemittel in Gegenwart einer Base zu Verbindungen der Formel (I) cyclisiert,

oder

[B] Verbindungen der Formel (II) unter direkter Cyclisierung zu (I) mit einer Verbindung der Formel



in welcher

R^1 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen hat

und

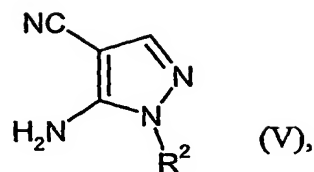
R^5 für Methyl oder Ethyl steht,

in einem inerten Lösemittel und in Anwesenheit einer Base umsetzt,

oder

[C] Verbindungen der Formel

5



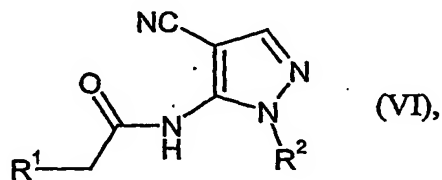
in welcher

10

R^2 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen hat,

zunächst durch Umsetzung mit einer Verbindung der Formel (IIIa) in einem inerten Lösemittel und in Anwesenheit einer Base in Verbindungen der Formel

15



in welcher

20

R^1 und R^2 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

überführt,

25

und diese in einem zweiten Schritt in einem inerten Lösemittel und in Anwesenheit einer Base und eines Oxidationsmittels zu (I) cyclisiert,

und die resultierenden Verbindungen der Formel (I) gegebenenfalls mit den entsprechenden (i) Lösungsmitteln und/oder (ii) Basen oder Säuren zu ihren Solvaten, Salzen und/oder Solvaten der Salze umsetzt.

5

7. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.

8. Arzneimittel enthaltend mindestens eine der Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5 und mindestens einen pharmazeutisch verträglichen, im wesentlichen nichtgiftigen Träger oder Exzipienten.

15

9. Verwendung der Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Störungen der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lern- und/oder Gedächtnisleistung.

20

10. Verwendung nach Anspruch 9, wobei die Störung eine Folge der Alzheimer'schen Krankheit ist.

11. Verwendung der Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verbesserung der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lern- und/oder Gedächtnisleistung.

25

12. Verfahren zur Bekämpfung von Störungen der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lern- und/oder Gedächtnisleistung in Mensch oder Tier durch Verabreichung einer wirksamen Menge der Verbindungen aus Ansprüchen 1 bis 5.

30

13. Verfahren nach Anspruch 12, wobei die Störung eine Folge der Alzheimer'schen Krankheit ist.

6-Cyclymethyl- und 6-Alkylmethyl-substituierte Pyrazolopyrimidine

Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft neue 6-Cyclymethyl- und 6-Alkylmethyl-substituierte Pyrazolopyrimidine, Verfahren zu ihrer Herstellung, und ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Verbesserung von Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lern- und/oder Gedächtnisleistung.

This Page is inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLORED OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REPERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images
problems checked, please do not report the
problems to the IFW Image Problem Mailbox**